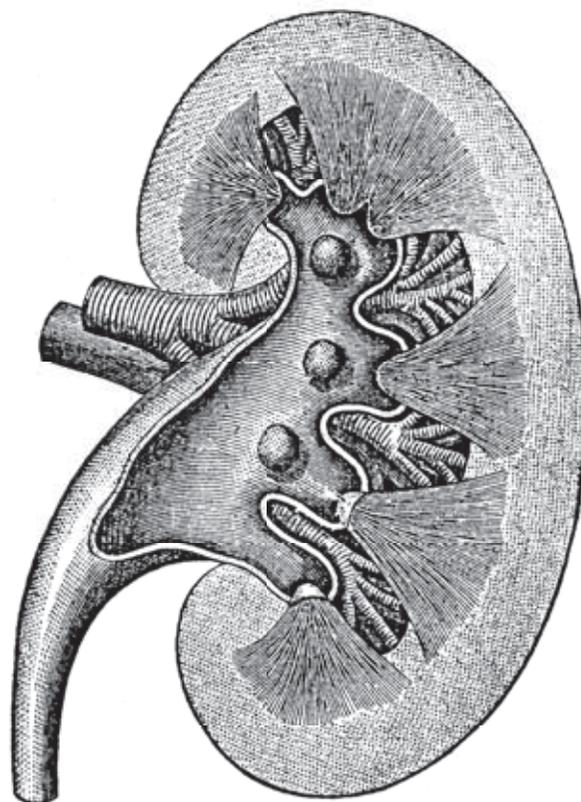
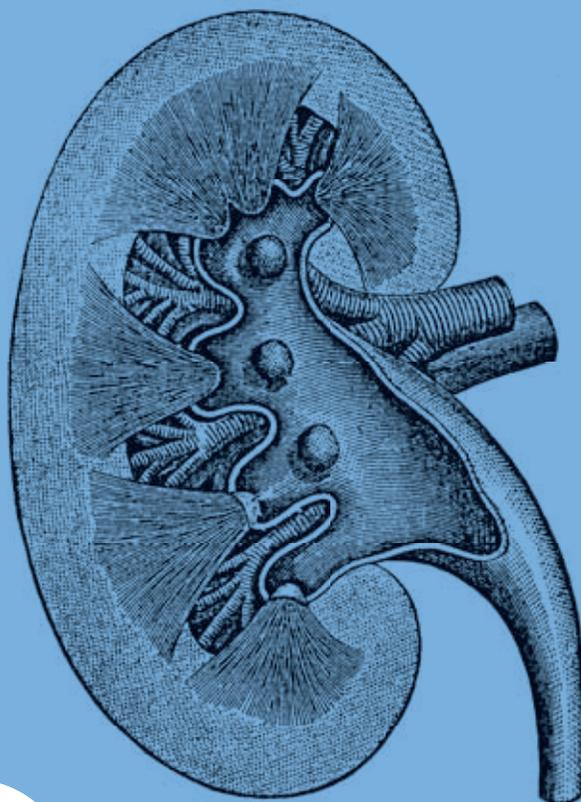


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

урология и нефрология №5, 2016



№

41

Обструктивные заболевания нижних мочевыводящих путей: возможности консервативного лечения

16

Новые разработки в области таргетной терапии уроонкологических заболеваний

28

Алгоритм ведения пациентов с гипогонадизмом, эректильной дисфункцией и метаболическим синдромом

36



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



РОССИЙСКАЯ
НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
RUSSIAN HEALTH CARE WEEK

5–9 декабря 2016



ЗА ЗДОРОВУЮ ЖИЗНЬ

VII Международный форум по профилактике неинфекционных заболеваний и формированию здорового образа жизни



ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

26-я международная выставка «Здравоохранение, медицинская техника и лекарственные препараты»



ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ

10-я международная выставка «Средства реабилитации и профилактики, эстетическая медицина, оздоровительные технологии и товары для здорового образа жизни»



 **ЭКСПОЦЕНТР**
МОСКВА

Организаторы:

- Государственная Дума ФС РФ
- Министерство здравоохранения РФ
- АО «Экспоцентр»

При поддержке:

- Совета Федерации ФС РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Правительства Москвы
- Российской академии наук
- Торгово-промышленной палаты РФ
- Всемирной организации здравоохранения

www.rnz-expo.ru

www.zdravo-expo.ru

www.health-expo.ru



**XI Всероссийская
научно-практическая конференция**

«Рациональная фармакотерапия в УРОЛОГИИ – 2017»

9–10 февраля 2017 г.

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

В программе конференции:

- Обсуждение изменений в Европейском руководстве по урогенитальным инфекциям 2015–2016 гг.
- Обсуждение обновленных Российских национальных рекомендаций «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» 2016–2017 гг.
- Симпозиум по проблеме «Врожденный иммунный ответ слизистых оболочек и генетическая предрасположенность к мочевого инфекции»
 - ✓ Генетический контроль острого цистита
 - ✓ Супрессия врожденного иммунитета уропатогенной кишечной палочкой
 - ✓ Влияние иммунного препарата Уро-Ваксом на показатели врожденного и адаптивного иммунитета у женщин с рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей
- Пленарное заседание по проблеме «Уросепсис»
 - ✓ Новые определения сепсиса, синдрома системной воспалительной реакции в 2016 г.
 - ✓ Новые критерии диагностики уросепсиса
 - ✓ Результаты международного исследования по уросепсису SERPENS-study
- Круглый стол «Биофильм-инфекции – междисциплинарная проблема!»
- Растущая антимикробная резистентность уропатогенов – угроза не только для урологии
- Новые антибактериальные препараты для осложненной инфекции мочевых путей
- Принципы антимикробной политики в стационаре
- Принципы разработки формуляра лекарственных средств для урологических заболеваний
- Концепция выбора антимикробных препаратов в амбулаторной практике, учитывая теорию «коллатерального эффекта»
- Альтернативные методы лечения инфекции мочевых путей
- Принципы антимикробной профилактики урологических вмешательств и операций
- Дозирование антимикробных препаратов в условиях мультирезистентных возбудителей урогенитальной инфекции
- Рецидивирующая инфекция мочевых путей – роль гормонов
- Круглый стол «Инфекции, передаваемые половым путем, – междисциплинарный подход: урологи, дерматовенерологи, гинекологи»
- Симпозиум по проблеме «Интерстициальный цистит и синдром хронической тазовой боли»
- 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

В рамках конференции будет проводиться конкурс научных работ молодых ученых (до 35 лет).

В работе конференции примут участие

ведущие российские и зарубежные эксперты, члены Европейского общества инфекций в урологии
Florian Wagenlehner (Германия), **Björn Wullt** (Швеция), **Zafer Tandogdu** (Великобритания).

Организаторы конференции:

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

Размещение тезисов. Прием тезисов и работ молодых ученых до 9 декабря 2016 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 – 6 февраля 2017 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:



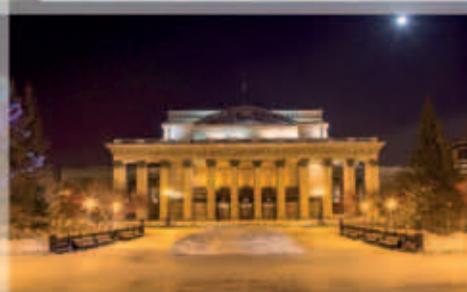
ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАН
Министерство здравоохранения Новосибирской области
ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет»
НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск-Главный»
Общество специалистов по репродуктивной и сексуальной медицине
Кафедра урологии НГМУ
Новосибирское отделение Российского общества урологов



V
**МЕЖДУНАРОДНЫЙ СИМПОЗИУМ
ПО РЕПРОДУКТИВНОЙ
И СЕКСУАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ
«ВСТРЕЧА НА ОБИ»**

2, 3, 4 февраля 2017 г.
Новосибирск

www.uroweb.ru | www.uroclod.ru



1 день: НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-Главный» ОАО
«РЖД», Владимировский спуск, 2а;
2 и 3 день: Doubletree by Hilton Новосибирск, ул. Каменская, д. 7/1

Эффективная
фармакотерапия. 41/2016.
Урология и нефрология. № 5

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 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. СЕНИЧКИН

Руководитель проекта

«Урология и нефрология»

Т. ФАЛЕЕВА (t.faleeva@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 Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Содержание

Люди. События. Даты

Профессор Ю.Г. АЛЯЕВ: «Главная задача Российского общества урологов – повышение образованности и грамотности специалистов» 6

Лекции для врачей

Ю.Г. АЛЯЕВ, В.И. РУДЕНКО
Современные аспекты медикаментозного лечения пациентов
с мочекаменной болезнью 10

З.К. ГАДЖИЕВА, Ю.Г. АЛЯЕВ, А.З. ВИНАРОВ
Об особенностях выбора медикаментозной терапии
при обструктивных заболеваниях нижних мочевыводящих путей 16

Медицинский форум

Рак предстательной железы – от онкопрофилактики
к эффективному лечению 28

Заместительная терапия тестостероном в урологической практике 36

Не спорим, а ведем диалог! Медикаментозная терапия в урологии 42

Витапрост, АндроДоз и НейроДоз в практике врача-уролога 50

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.

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

T. FALEYEVA

t.faleeva@medforum-agency.ru

Contents

People. Events. Date

- Professor Yu.G. ALYAEV: 'The Main Objective for the Russian Urology Society Is to Improve Educational Level and Professional Competence' 6

Clinical Lectures

- Yu.G. ALYAEV, V.I. RUDENKO
Modern Aspects of Drug Treatment of Patients with Kidney Stone Disease 10
- Z.K. GADZHIEVA, Yu.G. ALYAEV, A.Z. VINAROV
About the Features of Choosing Drug Therapy in Obstructive Diseases of the Lower Urinary Tract 16

Medical Forum

- Prostate Cancer from Oncology Prevention to Effective Treatment 28
- Testosterone Replacement Therapy in Urological Practice 36
- We Don't Argue, but Have a Dialogue! Drug Therapy in Urology 42
- Vitaprost, AndroDoz and NeuroDoz in Practice of Urologists 50



ИППО ФМБА
им. А.И. БУРНАЗЯНА



РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ПО ЭНДОУРОЛОГИИ
И НОВЫМ ТЕХНОЛОГИЯМ



ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ
БОЛЬНИЦА №3
ИМ. М.А. ПОДГОРБУНСКОГО,
Г. КЕМЕРОВО



КУЗБАССКИЙ ФИЛИАЛ
РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА
УРОЛОГОВ



МОО «ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО РЕПРОДУКТИВНОЙ
И СЕКСУАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ»



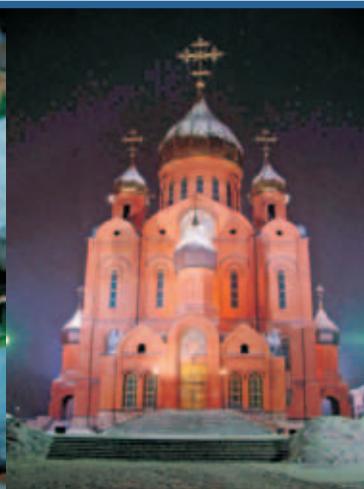
АССОЦИАЦИЯ
МОЛОДЫХ
УРОЛОГОВ



КЕМЕРОВО 2017

II Российская школа-конференция по урологии и онкоурологии 2, 3 и 4 марта 2017 г. УРОЛОГИЧЕСКИЙ КЛУБ “МАРТОВСКИЕ ВСТРЕЧИ 2017”

г. Кемерово, Конференц-зал МБУЗ
"Городская Клиническая Больница №3 им. М. А. Подгорбунского",
ул. Н. Островского, 22



Приглашаем вас принять участие в первом научно-образовательном мероприятии **УРОЛОГИЧЕСКИЙ КЛУБ «Мартовские встречи 2017»** и уже традиционной **II МЕЖРЕГИОНАЛЬНОЙ ШКОЛЕ-КОНФЕРЕНЦИИ ПО УРОЛОГИИ И ОНКОУРОЛОГИИ** в городе Кемерово 2 и 3 марта 2017 года (официальная информация на сайтах www.uroweb.ru и www.endourorus.org).

В рамках медицинского форума запланированы дополнительное профессиональное образование врачей урологов, онкоурологов по программам профессиональной переподготовки для последующего выполнения нового вида профессиональной медицинской деятельности и повышения квалификации, направленное на обновление теоретических и практических навыков, а также проведение двух дней показательных урологических, онкоурологических открытых и малоинвазивных оперативных вмешательств с онлайн-трансляцией в конференц-зале.

Традиционно данное мероприятие пройдет на территории Сибирского федерального округа, а именно на базе урологического отделения муниципального бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 3 им. М.А. Подгорбунского» (г. Кемерово, ул. Николая Островского, д. 22, корп. 5, конференц-зал).

Оргкомитет конференции

Иванов Андрей Викторович – главный врач МБУЗ «ГКБ № 3 им. М.А. Подгорбунского», к.м.н.

Фарбирович Владимир Яковлевич – заведующий курсом урологии КГМА, заслуженный врач РФ, к.м.н., доцент

Помешкин Евгений Владимирович – главный уролог г. Кемерово, заведующий отделением урологии МБУЗ «ГКБ № 3 им. М.А. Подгорбунского», к.м.н.

Координаты по вопросам участия и научной программы

Заведующий отделением урологии, к.м.н. **Евгений Владимирович Помешкин**, тел.: +7 (905) 909-59-72, e-mail: pomeshkin@mail.ru.

Координатор проекта

По вопросам бронирования гостиниц, авиа- и железнодорожных билетов, организации трансфера, питания и рекламы просим обращаться в ИВЕНТ ГРУП. Контактное лицо: Погунова Алевтина, тел.: +7 (953) 764-40-86 и +7 (383) 209-29-51, e-mail: pogunova@sibeventgroup.ru

Участие в конференции

При регистрации на сайте www.urocloud.ru и оплате до 22.02.2017 стоимость участия 1000 руб. При регистрации непосредственно на мероприятии стоимость участия 1500 руб.

Планируется проведение **гала-банкета** 3 марта 2017 г. Пригласительные можно приобрести у технического организатора мероприятия.

Планируется **выпуск электронного сборника материалов**. Прием тезисов до 10 февраля 2017 г. по e-mail: pomeshkin@mail.ru. Правила оформления: в тезисах должны быть обозначены заглавие, авторы, город, введение, материалы и методы, результаты и выводы, шрифт Times New Roman, одинарный интервал, размер шрифта – 12, объем – одна страница формата А4, язык – русский, английский. Количество тезисов не ограничено.

ДОРОГИЕ КОЛЛЕГИ И ДРУЗЬЯ! ДО ВСТРЕЧИ 2,3 и 4 МАРТА 2017



Профессор Ю.Г. АЛЯЕВ: «Главная задача Российского общества урологов – повышение образованности и грамотности специалистов»

В октябре 2016 г. в Уфе прошел XVI конгресс Российского общества урологов, ставший в очередной раз знаковым событием отечественной урологии. Об основных итогах конгресса – в интервью с председателем Российского общества урологов, д.м.н., профессором, членом-корреспондентом РАН, директором клиники урологии им. Р.М. Фронштейна Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Юрием Геннадьевичем АЛЯЕВЫМ.



– Юрий Геннадьевич, прошло более четырех лет с того момента, как Вы были избраны председателем Российского общества урологов. Что удалось сделать за это время?

– За прошедшие четыре года мы привели в соответствие с требованиями Минюста России наши учредительные документы и реестр. Важным преобразованием можно считать формирование общей базы членов Российского общества урологов и юридическое закрепление их статуса. На сегодняшний день отделения РОУ действуют в 84 регионах России и членами РОУ официально являются 4403 человека – более 60% от общего числа врачей-урологов в нашей стране. Следовательно, мы едва ли не единственная общественная организация, которая объединила максимальное количество специалистов в своей области.

За прошедшие четыре года Российское общество урологов включило в свои ряды не только специалистов-урологов, но и организации. Среди них – Профессиональная ассоциация андрологов России, Ассоциация молодых урологов России, Межрегиональная общественная организация «Рациональная фармакотерапия в урологии». РОУ является учредителем Ассоциации урологов Содружества Независимых Государств и Ассоциации специалистов консервативной терапии в урологии. Таким образом, в настоящее время РОУ объединяет как врачей-урологов, так и профессиональные и общественные организации.

– Это свидетельствует о росте авторитета РОУ в медицинском сообществе. Какие тактические задачи уже удалось решить?

– Урология на современном этапе – одна из самых высокотехнологичных и динамично развивающихся областей медицины, поэтому основным направлением деятельности РОУ остается постдипломное образование, повышение образованности и грамотности специалистов.

Мы делаем акцент на непрерывном обучении. В этой связи следует отметить дистанционное образование. В настоящее время на сайте электронной медицинской библиотеки www.rosmedlib.ru активны девять модулей. Каждый модуль содержит теоретический раздел, практические рекомендации (алгоритм действия врача от симптома к диагнозу и лечению), ситуационные обучающие задачи, видеофильмы и контрольные тесты. Система оценивает ответы и начисляет баллы, необходимые в дальнейшем для аккредитации врача.



Актуальное интервью

Каждый год на средства РОУ мы обновляем и переиздаем Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению урологических заболеваний, монографии на актуальные темы. В этом году участники конгресса бесплатно получили монографию, посвященную современным методам диагностики и лечения мочекаменной болезни.

С 2013 г. ежеквартально выходит газета «Вестник Российского общества урологов», которая бесплатно рассылается всем членам РОУ. В этом году наш журнал «Урология» стал издаваться не только на русском, но и на английском языке.

В целом, можно говорить о неплохих результатах работы РОУ. 28 сентября 2016 г. деятельность общества была отмечена премией Национальной медицинской палаты «Наш маяк». К значимым событиям текущего года следует также отнести то, что первым в России обладателем почетного членства Европейской ассоциации урологов стал член президиума правления РОУ Владимир Николаевич Ткачук.

– Как у остальных членов РОУ складывается сотрудничество с Европейской ассоциацией урологов?

– На сегодняшний день 334 врача (или 7,5%) из РОУ являются членами Европейской ассоциации урологов. Наша цель на ближайшее время, чтобы 25% членов нашего общества урологов вошли в состав Европейской ассоциации урологов.

За последние два года мы по договоренности с Европейской ассоциацией урологов перевели на русский язык обе части Европейских клинических рекомендаций, и первую часть участники XVI конгресса получили в качестве подарка.

– Мероприятия, которые организует РОУ, на протяжении ряда лет вызывают неизменный интерес у врачей...

– Вообще в регионах проводится значительное число медицинских конференций, симпозиумов, мастер-классов. По нашему мнению, эта деятельность должна быть систематизирована, стандартизирована и каким-то образом узаконена. РОУ является одной из сторон трехстороннего договора по аккредитации мероприятий на тему урологии, которые проходят в России в рамках программы непрерывного медицинского образования. Хотелось, чтобы наше общество могло давать разрешение на аккредитацию межрегиональных конференций. РОУ объединяет ведущих специалистов, которые способны объективно оценить качество планируемого мероприятия. Врачи должны быть уверены, что посещают научно и практически значимые конференции.

Всего при участии и под эгидой РОУ проведено 19 научных конференций и школ в 14 городах России. Самым значимым событием в этом году стал XVI конгресс РОУ.

– Какую оценку конгрессу дали европейские и российские коллеги?

– Можно сказать без ложной скромности, что XVI конгресс РОУ по модели организации, формату мероприятия и качеству выступлений соответствовал высокому уровню престижных европейских мероприятий. Разница заключалась лишь в количестве участников, которых на конгрессе Европейской ассоциации урологов обычно в несколько раз больше. В нашем конгрессе приняли участие порядка 1700 специалистов.

Научная программа отличалась широким охватом тем, в которых основной акцент был сделан на достижениях и инновациях в диагностике и лечении урологических заболеваний. На нескольких профессиональных площадках обсуждались передовые технологии и актуальные

проблемы в онкоурологии, андрологии и мужской репродукции, детской урологии. Прошли секции, посвященные эндоурологии и мочекаменной болезни, воспалительным заболеваниям мочевых путей, доброкачественным заболеваниям предстательной железы, реконструктивной и нейроурологии.

Почти треть докладов на XVI конгрессе сделали спикеры из Европы, их выступления сопровождалось синхронным переводом. Нашим специалистам в первую очередь был интересен накопленный европейскими урологами большой опыт по проведению робот-ассистированных операций. Зарубежные коллеги проявили огромный интерес к технологиям, которые уже внедряются в нашей стране, – 3D-моделированию как методу визуализации, лапароскопическим операциям на почках, 3D-навигации на основе компьютерного моделирования с учетом предоперационных данных.

Они были приятно удивлены тем успехам, которых мы добились. Например, в нашей клинике мы перешли к лапароскопическим операциям опухоли почки. Для того чтобы «отрепетировать» предстоящие операции у сложных больных, используем 3D-модели, которые создаем с помощью 3D-принтера. В этом году робот-ассистированные и лапароскопические операции при разных урологических заболеваниях применялись в 80% случаев.

– Впервые в программе конгресса РОУ был использован формат «живая хирургия». Насколько он оказался востребован?

– Этот формат предусматривал одновременное проведение операций в шести операционных Республиканской клинической больницы им. Куватова и клиники Башкирского государственного медицинского университета и их трансляцию в режиме онлайн в течение двух первых дней. Большинство операций прово-

Урология



Актуальное интервью

дидлись с использованием малоинвазивных технологий. Формат оказался успешным – зал, в котором на экранах транслировалось проведение операций, был всегда полон.

В течение всех трех дней конгресса специалисты активно посещали профессиональные площадки, организованные по самым разным актуальным направлениям в урологии. Большой интерес вызвали, например, завтраки с экспертами – утренние лекции от ведущих урологов страны, а также Европейская урологическая школа по нефролитиазу и Международная школа последипломного образования по мужскому здоровью. И это не удивительно, поскольку урология на сегодняшний день – самая высокотехнологичная специальность. Только в урологии активно используются робототехника, лапароскопия, открытая хирургия, эндоскопическая хирургия, дроб-

ление камней дистанционно при мочекаменной болезни, дробление камней через проколы, мини-перкутанные операции, нанонож при раке предстательной железы и многое другое. У врача-уролога есть возможность в рамках конгресса получить современную научную информацию по самым разным аспектам.

– Каковы перспективы внедрения инновационных технологий в российских регионах?

– Именно для того чтобы внедрить инновационные технологии в повседневную урологическую практику, РОУ и проводит ежегодный конгресс урологов, региональные конференции и модульное обучение. Мы стремимся к тому, чтобы наши пациенты получали качественную помощь. В результате сейчас во многих областных лечебных учреждениях, обычных городских больницах

применение уникальных малоинвазивных методик становится рутинной практикой. Можно сказать, что поставленную четыре года назад задачу по непрерывному постдипломному образованию Российское общество урологов успешно выполнило.

– Какие направления деятельности РОУ будут иметь приоритет в следующем году?

– Следующий год для нас очень важный, РОУ исполняется 110 лет. Помимо задач, связанных с предстоящим юбилеем, большое внимание будет уделено подготовке к съезду РОУ, на котором будут проводиться выборы председателя РОУ и членов правления. По-прежнему важное значение имеет образовательная деятельность, и уже сейчас определен список региональных мероприятий РОУ, которые будут объединены общей темой «Урология XXI века». 🌐

Интернет-магазин медицинской книги

www.mbookshop.ru



- 🌀 Только **НОВИНКИ**
- 🌀 Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

- 🌀 Ежедневное обновление
- 🌀 Без регистрации
- 🌀 **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- 🌀 Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- 🌀 Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

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



3-я научно-практическая конференция урологов Северо-Западного федерального округа 20–21 апреля 2017 г.

Организаторы конференции

- Российское общество урологов
- Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Место проведения

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, ул. Льва Толстого, д. 17

Президент конференции

ректор ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, академик РАН С.Ф. Багненко

Председатель оргкомитета конференции

заведующий кафедрой урологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, главный уролог СЗФО, заслуженный врач РФ, профессор С.Х. Аль-Шукри

Сопредседатель оргкомитета конференции

профессор кафедры урологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, председатель Санкт-Петербургского научного общества урологов, заслуженный деятель науки РФ, профессор В.Н. Ткачук

Основные научные вопросы конференции

- Организация урологической помощи
- Онкоурология
- Мочекаменная болезнь
- Современные методы хирургического лечения урологических заболеваний
- Диагностика и лечение инфекционно-воспалительных заболеваний мочевых и мужских половых органов
- Нейроурология
- Клиническая андрология
- Детская урология

Заявки на доклады и материалы для публикации (тезисы докладов) принимаются оргкомитетом конференции до 20 марта 2017 г. по электронной почте urolog.kaf@mail.ru

Заявка на доклад должна содержать название доклада, фамилии и инициалы всех авторов, их ученые степени, должности и место работы, фамилию и контактные данные (телефон, электронная почта) докладчика.

Требования для представления тезисов докладов:

шрифт Times New Roman, размер 12, через 1,5 интервала; с полями по каждому краю 2 см, объем тезисов не более 2 страниц, указываются фамилии и инициалы авторов, ученые степени, место работы (организация).

Авторам тезисов обязательно указывать свои контактные данные – электронную почту и телефон.

Материалы конференции будут опубликованы в журнале «Урологические ведомости».

Видеосессия

В рамках конференции планируется отдельная видеосессия. Для подачи заявки на участие в видеосессии необходимо предоставить видео с интересными операциями, клиническими случаями и т.п.

Требования к предоставляемым материалам:

длительность фильма не более 10 минут, размер видеофайла < 1 Гб,

название файла: ФамилияДокладчика.AVI

Вы можете переслать видеофайлы с помощью файлообменных сервисов <http://disk.yandex.ru> и <http://drive.google.com>

Ссылку на видеофайл следует отправить по электронной почте kuzminigor@mail.ru с заголовком ВИДЕО ДокладчикФИО, а в теле письма еще раз продублировать название и авторов доклада.

Конференция молодых ученых

Требования к докладчикам на секции молодых ученых – возраст не более 35 лет

Формы участия

1. Публикация тезисов + устное сообщение (не более 5 слайдов в течение 5 минут и ответы на вопросы из зала в течение 3 минут)
2. Публикация тезисов + стендовый доклад (постер)
3. Публикация тезисов

Тезисы должны состоять из следующих разделов: введение, цель, материалы и методы, результаты, выводы.

Требования к оформлению тезисов: шрифт Times New Roman, размер 12, через 1,5 интервала; с полями по каждому краю 2 см, объем тезисов не более 2 страниц, указываются фамилии и инициалы авторов, ученые степени, место работы (организация).

Требования к оформлению постерных докладов:

размер: 97 см высота, 147 см длина,

вверху – название работы, авторы (фамилию докладчика – молодого ученого подчеркнуть), название учреждения, город, страна, изложить цель, задачи работы, материалы и методы исследования, результаты и выводы.

Контакты для участников:

urolog.kaf@mail.ru



Современные аспекты медикаментозного лечения пациентов с мочекаменной болезнью

Ю.Г. Аляев, В.И. Руденко

Адрес для переписки: Вадим Игоревич Руденко, rudenko-vadim@rambler.ru

В статье проанализированы современные направления медикаментозного лечения (спазмолитическая, литокинетическая, цитратная терапия) пациентов, страдающих мочекаменной болезнью. Несмотря на развитие современных методов лечения, сохраняется необходимость в использовании фармакологических препаратов, поскольку их применение позволяет снизить риск рецидивного камнеобразования за счет коррекции биохимических изменений в крови и моче, а также способствует отхождению конкрементов.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, почечная колика, нестероидные противовоспалительные препараты, альфа-адреноблокаторы, фитотерапия, цитратная терапия

Мочекаменная болезнь (МКБ) занимает одно из ведущих мест в структуре урологических заболеваний, что обусловлено ее распространенностью и склонностью к рецидивированию. По официальным данным Минздрава России, за период 2002–2012 гг. абсолютное количество больных МКБ увеличилось на 25,1% и составило не менее 787 555 человек. Примерно в 65–70% случаев болезнь диагностируется у лиц в возрасте 20–25 лет, то есть в наиболее

трудоспособном периоде жизни. По мировым данным, показатели распространенности уролитиаза варьируют от 1 до 20%. В странах с высоким уровнем жизни, таких как Швеция, Канада или США, заболеваемость МКБ превышает 10% [1–4]. Известно, что наиболее распространенными являются кальциевые камни, на долю которых приходится не менее 80% (85–90% – оксалатно-кальциевые, 1–10% – фосфатно-кальциевые, 5% – оксалат и фосфат кальция в сочетании с мочевой кисло-

той), реже встречаются мочекислые (5–10%), струвитные (5–15%) и цистиновые (1–3%) камни [5, 6]. Современные технологии дистанционной литотрипсии и рентген-эндоскопической хирургии (чрескожная нефролитотрипсия, уретероскопия) позволяют максимально эффективно избавить больного от камня. Однако ни один из существующих методов удаления мочевого камня не решает проблему камнеобразования, что требует в послеоперационном периоде комплексных методов лечения и метафилактики [7, 8]. Разнообразные метаболические нарушения и типы камнеобразования определяют применение тех или иных лекарственных препаратов и их комбинаций в комплексном лечении больных МКБ (табл. 1 и 2) [9].

Важным этапом в лечении больных МКБ является купирование почечной колики с помощью комбинаций различных препаратов: метамизола, диклофенака, индометацина, ибупрофена, трамадола. По рекомендациям Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology) 2016 г., при выборе препарата первой линии



лечения следует отдавать предпочтение нестероидным противовоспалительным средствам. Они эффективно купируют боль у пациентов с почечной коликой и превосходят по обезболивающему эффекту опиаты. Однако необходимо учитывать, что диклофенак и ибупрофен повышают риск сердечно-сосудистых

осложнений. Диклофенак противопоказан пациентам с сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, заболеваниями периферических артерий и цереброваскулярной патологией. При наличии высокого риска сердечно-сосудистых осложнений диклофенак применяют только в вынуж-

денных случаях. Ввиду того что увеличение дозы и длительности терапии повышает риск осложнений, препараты должны назначаться в наименьших дозах и на возможно минимальный период времени [10–12].

Для купирования приступа почечной колики используют и спазмо-

Таблица 1. Лекарственные препараты, применяемые в лечении пациентов с мочекаменной болезнью

Препарат	Показания	Доза	Специфика и побочные эффекты	Тип камня
Щелочные цитраты	Подщелачивание Гипоцитратурия Ингибирование кристаллизации оксалата кальция	5–12 г/сут (14–36 ммоль/сут) Дети: 0,1–0,15 г/кг/сут	Ежедневная доза для подщелачивания мочи зависит от pH мочи	Оксалат кальция Мочевая кислота Цистин
Аллопуринол	Гиперурикозурия Гиперурикемия	100–300 мг/сут Дети: 1–3 мг/кг/сут	100 мг при изолированной гиперурикозурии. Коррекция дозы при почечной недостаточности	Оксалат кальция Мочевая кислота Аммония урат
Кальций	Кишечная гипероксалурия	1000 мг/сут	Прием за 30 минут до еды	Оксалат кальция
Каптоприл	Цистинурия Активное снижение уровня цистина в моче	75–150 мг	Препарат второй линии из-за выраженных побочных эффектов	Цистин
Фебуксостат	Гиперурикозурия Гиперурикемия	80–120 мг/сут	Противопоказан при обострении подагры, беременности	Оксалат кальция Мочевая кислота
L-метионин	Подкисление мочи	600–1500 мг/сут	Гиперкальциурия, деминерализация костей, системный ацидоз. Не подходит для длительного применения	Инфекционные камни Аммония урат Фосфат кальция
Магний	Изолированная гипомagneзурия Кишечная гипероксалурия	200–400 мг/сут Дети: 6 мг/кг/сут	Коррекция дозы при почечной недостаточности. Диарея, хроническая потеря щелочей, гипоцитратурия	Оксалат кальция
Натрия бикарбонат	Подщелачивание Гипоцитратурия	4,5 г/сут		Оксалат кальция Мочевая кислота Цистин
Пиридоксин	Первичная гипероксалурия	Стартовая доза 5 мг/кг/сут Максимальная 20 мг/сут	Полиневропатия	Оксалат кальция
Тиазиды (гидрохлортиазид)	Гиперкальциурия	25–50 мг/сут Дети: 0,5–1 мг/кг/сут	Риск снижения артериального давления, сахарного диабета, гиперурикемии, гипокалиемии с последующим внутриклеточным ацидозом и гипоцитратурией	Оксалат кальция Фосфат кальция
Тиопронин	Цистинурия Активное снижение уровня цистина в моче	Стартовая доза 250 мг/сут Максимальная 2000 мг/сут	Риск тахифилаксии и протеинурии	Цистин

урология



Таблица 2. Медикаментозное лечение пациентов с МКБ и специфическими нарушениями мочи

Показатель	Рекомендуемое лечение
Гиперкальциурия	Тиазид и цитрат калия
Гипероксалурия	Ограничение потребления оксалата
Кишечная гипероксалурия	Цитрат калия Препараты кальция Ограничение потребления жира и оксалатов
Гипоцитратурия	Цитрат калия При непереносимости цитрата калия натрия бикарбонат
Высокое содержание натрия	Ограничение потребления соли
Низкий объем выделяемой мочи	Увеличение потребления жидкости

литические препараты, которые способствуют отхождению мелких конкрементов, а также уменьшают отек тканей в зоне локализации камня. Наибольшее применение в урологической практике нашел миотропный спазмолитик дротаверин (Но-шпа). Препарат селективно блокирует содержащуюся в гладкомышечных клетках мочевых путей фосфодиэстеразу 4, что ведет к повышению концентрации циклического аденозинмонофосфата. Последнее связано с релаксацией мускулатуры, уменьшением отека и воспаления, в патогенезе которых принимает участие фосфодиэстераза 4 [13].

Важным аспектом ведения больных нефролитиазом является правильный подбор медикаментозной экспульсивной (литокинетической) терапии, способствующей отхождению конкрементов или их фрагментов. Литокинетическая терапия включает в себя две основные группы препаратов: альфа-адреноблокаторы и растительные диуретики.

Тамсулозин – один из наиболее часто используемых альфа-1-адреноблокаторов в урологии. Фармакологическое действие препарата при МКБ обусловлено снижением тонуса гладких мышц мочевыводящих путей, что ведет к купированию приступа почечной колики, облегчает и ускоряет отхождение камней мочеточника [14, 15]. Клиническая эффективность данной группы препаратов также подтверждается исследованиями, продемонстрировавшими увеличение частоты отхождения конкрементов на фоне приема доксазозина, теразозина, альфузолина

и силодозина. Назначение тамсулозина и нифедипина безопасно и эффективно для пациентов с почечной коликой при конкрементах, локализованных в дистальном отделе мочеточника. Однако тамсулозин значительно лучше, чем нифедипин, купирует приступ почечной колики, облегчает и ускоряет отхождение камней мочеточника [16, 17].

До настоящего времени сохраняет актуальность такое направление консервативного лечения, как использование препаратов растительного происхождения. Они применяются:

- для профилактики рецидивов камнеобразования;
- улучшения самостоятельного отхождения конкрементов, в том числе и их фрагментов после дистанционной литотрипсии;
- профилактики обострений хронических воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы, главным образом хронического пиелонефрита [18].

Преимуществом фитопрепаратов является минимальное количество побочных реакций и нежелательных лекарственных взаимодействий, а также возможность длительного приема, что очень важно в метафилактике рецидива МКБ.

В лечении больных МКБ давно (более 60 лет) и эффективно применяется фитотерапия эфирными маслами (терпенами). Литокинетическое действие данной группы препаратов обусловлено совокупностью диуретического, противовоспалительного и спазмолитического свойств.

Основное фармакологическое действие терпенов заключается в снятии спазма гладкой мускулатуры чашечно-лоханочной системы и мочеточника, а также в усилении почечного кровотока, что приводит к увеличению диуреза. Кроме того, терпены в высоких концентрациях обладают бактериостатическим эффектом.

Одним из препаратов, основу которого составляет особая комбинация растительных терпенов, является Роватинекс (Мединторг). В состав препарата входят анетол 4 мг, борнеол 10 мг, камфен 15 мг, пинен (альфа и бета) 31 мг, фенхон 4 мг, цинеол 3 мг. Анетол, борнеол и камфен оказывают диуретическое, противовоспалительное (антибактериальное) действие, а также усиливают почечный кровоток. Пинен (альфа и бета) и фенхон ответственны за спазмолитический и противовоспалительный (антибактериальный) эффект, цинеол – за противовоспалительный (антибактериальный) эффект. Установлено, что Роватинекс оказывает спазмолитическое действие, способствует отхождению камней и их фрагментов, уменьшает выраженность болевого синдрома, усиливает почечный кровоток, улучшая функцию почек и повышая диурез. Сочетая в себе противовоспалительные и противомикробные свойства по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам, Роватинекс усиливает фармакологический эффект антимикробных препаратов. Назначение препарата повышает процент отхождения фрагментов камней после дистанционной ли-

Выводит песок и мелкие конкременты при мочекаменной болезни за счет спазмолитического, диуретического, противовоспалительного и противомикробного действия натуральных терпенов

Доказанный литокинетический эффект

При уролитолизе Роватинекс увеличивает долю пациентов с полным освобождением от камней в 2,8 раза¹

Традиционная терапия

Традиционная терапия + Роватинекс



Прием препарата Роватинекс приводит к снижению лейкоцитурии, увеличению суточного диуреза и стабилизации pH мочи, что снижает риск рецидива после ДЛТ. Прием Роватинекса не сопровождается развитием осложнений, побочных эффектов, что позволяет принимать его в течение длительного времени в составе комплексной литокинетической терапии и для метафилактики рецидивного камнеобразования²

¹ Н.К. Дзеранов, А.В. Сивков и соавт. «Результаты применения препарата Роватинекс у больных уролитоазом» Журнал «Экспериментальная и клиническая урология» (№4' 2011)

² Ю.Г.Аляев, В.И.Руденко и др. «Растительные терпены в лечении больных мочекаменной болезнью». Журнал «Урология» (№2' 2016 прил. 2)

Роватинекс назначается взрослым и детям с 6 лет

Фитопрепарат с литолитическим, спазмолитическим, антибактериальным и диуретическим действием. Капсулы кишечнорастворимые сферические желатиновые, желтого цвета. Содержание в одной капсуле: анетол (4 мг), борнеол (10 мг), камфен (15 мг), альфа- бета- пинен (31 мг), фенхон (4 мг), цинеол (3 мг). Вспомогательные вещества: масло оливковое.

Показания к применению препарата Роватинекс:

- мочекаменная болезнь (нефролитоаз, уролитоаз)
- профилактика образования камней в почках и мочевыводящих путях

Производитель: Рова Фармасьютикалс Лтд, Ирландия
Официальный дистрибьютор: АО «Мединторг»
+7 (495) 921-25-15 | www.medintorg.ru



Подробнее на www.rowatinex.ru



тотрипсии на фоне снижения интенсивности болевого синдрома. Препарат Роватинекс способствует снижению лейкоцитурии, увеличению суточного диуреза и стабилизации рН мочи. Прием препарата не сопровождается развитием осложнений, побочных эффектов, что позволяет принимать его в течение длительного времени в составе комплексной литокинетической терапии и для метафилактики рецидивного камнеобразования [19].

В качестве составляющей части литокинетической терапии и метафилактики МКБ зарекомендовал себя растительный комбинированный препарат Канефрон Н (Бионорика). Входящие в состав Канефрона Н эфирные масла и фенолкарболовые кислоты оказывают антисептическое, спазмолитическое, противовоспалительное действие на органы мочевой системы, обладают диуретическим эффектом, потенцируют эффект антибактериальной терапии [20].

К группе растительных лекарственных средств относится также биологически активная добавка НефраДоз (Штада) – фитокомплекс из семи растительных соединений, обладающих литокинетическим действием. Установлено, что НефраДоз статистически достоверно снижает плотность мочи за счет диуретического эффекта, уменьшает бактериурию и лейкоцитурию, снижает концентрацию уратов, оксалатов и фосфатов, а также повышает частоту отхождения фрагментов камней после дистанционной литотрипсии на фоне ослабления интенсивности боли [21]. Кроме того, в состав НефраДоза входит растительный полифенол ресвератрол. Ресвератрол характеризуется противовоспалительным, нейропротективным, кардиопротективным, противовоспалительным, антидиабетическим и антибактериальным действием.

Если купирование почечной колики и восстановление нарушенного пассажа мочи не могут быть достигнуты лекарственными средствами и эффект от прово-

димой консервативной терапии отсутствует, прибегают к дренированию верхних мочевых путей или экстренной дезинтеграции (литоэкстракции) камня с помощью дистанционной литотрипсии, уретероскопии и т.д.

Особое внимание следует уделить больным уратным нефролитиазом, поскольку у них возможно хемолитическое растворение (цитратный литолиз) конкрементов. Этот процесс основан на ощелачивании мочи посредством перорального приема цитратных смесей или двууглекислого натрия. Главным показателем правильно протекающего процесса хемолита (литолиза) является динамика рН мочи. Необходимо поддерживать рН мочи в диапазоне 6,2–6,8, при этом следует назначать и дозировать цитраты не по однократному исследованию рН мочи, а по средним показателям суточного колебания рН (утро, обед, вечер). В пределах данных значений рН хемолит наиболее эффективен, а при более высоких значениях рН возрастает риск формирования конкрементов из фосфата кальция [22]. Ощелачивание мочи с параллельным применением тамсулозины позволяет достичь более высокой частоты полного избавления от конкрементов, расположенных в дистальном отделе мочеточника [23].

К препаратам для цитратной терапии относится Блемарен (Эспарма). В составе препарата преобладает лимонная кислота, а значительную часть буферной функции выполняет гидрогенкарбонат калия. Пониженное содержание натрия в препарате способствует ускоренному растворению мочевой кислоты в почечных канальцах и предотвращает их дальнейшую кристаллизацию. Вышеперечисленные свойства обеспечивают дозозависимое смещение рН мочи от кислого до нейтрального или щелочного, причем кислотно-основное состояние крови не изменяется. Цитрат связывает ионы кальция от желудочно-кишечного тракта, где он снижает всасывание кальция, до

мочевых путей, где этот эффект наиболее активен ввиду наибольшей концентрации цитрата. Кроме того, стабилизируя растворы, цитрат препятствует процессам кристаллизации в моче. Комплексное влияние цитрата на физико-химическое состояние мочи приводит к повышению растворимости уратов, кальциатов и в первую очередь оксалатов, комплексных магний-аммониевых фосфатов и некоторых других солей, способствуя торможению камнеобразования и растворению уже сформировавшихся конкрементов [24]. В качестве одного из лекарственных средств для литолиза зарекомендовал себя также препарат Уралит-У (Мадаус). Уралит-У является смесью щелочных солей, которые сочетаются со слабыми кислотами. Фармакологический эффект препарата основан на регулировании рН мочи и длительном поддержании реакции мочи в пределах значений щелочной среды (рН 6,2–7,5), при которых соли мочевой кислоты находятся в растворе и не образуют конкрементов. Соль щелочных металлов и слабой кислоты, выделяясь с мочой, сдвигает рН мочи в щелочную сторону (до 6,2–7,5), что определяет повышение степени диссоциации и растворимости мочевой кислоты. Биодоступность Уралита-У составляет около 100%. Препарат быстро и практически в полном объеме всасывается из пищеварительного тракта. Выводится из организма вместе с мочой, во время лечения электролитный баланс крови не изменяется [25].

Таким образом, несмотря на развитие современных методов лечения (дистанционная литотрипсия, чрескожная нефролитотрипсия, уретероскопия), необходимость в использовании фармакологических препаратов сохраняется, поскольку комплексная медикаментозная терапия позволяет снизить риск рецидивного камнеобразования за счет коррекции биохимических изменений в крови и моче, а также способствует отхождению конкрементов. ☺



Литература

1. Аляев Ю.Г., Руденко В.И., Газимиев М.А. Мочекаменная болезнь. Актуальные вопросы диагностики и выбора метода лечения. М.; Тверь: Триада, 2006.
2. Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Саенко В.С. Метафилактика мочекаменной болезни. М.: ЭКСМО, 2007.
3. Аполин 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.
4. Trinchieri A. Epidemiology of urolithiasis: an update // Clin. Cases Miner. Bone Metab. 2008. Vol. 5. № 2. P. 101–106.
5. Лойманн Э., Цигин А.Н., Саркисян А.А. Детская нефрология. Практическое руководство. М.: Литтера, 2010.
6. Черепанова Е.В., Дзеранов Н.К. Метафилактика мочекаменной болезни в амбулаторных условиях // Экспериментальная и клиническая урология. 2010. № 3. С. 33–39.
7. Phillips E., Kieley S., Johnson E.B., Monga M. Emergency room management of ureteral calculi: current practices // J. Endourol. 2009. Vol. 23. № 6. P. 1021–1024.
8. Micali S., Grande M., Sighinolfi M.C. et al. Medical therapy of urolithiasis // J. Endourol. 2006. Vol. 20. № 11. P. 841–847.
9. Справочник уролога. М.: Медфорум, 2016.
10. Engeler D.S., Schmid S., Schmid H.P. The ideal analgesic treatment for acute renal colic-theory and practice // Scand. J. Urol. Nephrol. 2008. Vol. 42. № 2. P. 137–142.
11. Krum H., Swergold G., Gammaitoni A. et al. Blood pressure and cardiovascular outcomes in patients taking nonsteroidal antiinflammatory drugs // Cardiovasc. Ther. 2012. Vol. 30. № 6. P. 342–350.
12. Bhalal N., Emberson J., Merhi A. et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials // Lancet. 2013. Vol. 382. № 9894. P. 769–779.
13. Аляев Ю.Г., Руденко В.И., Философова Е.В. Современные аспекты медикаментозного лечения больных мочекаменной болезнью // Русский медицинский журнал. 2004. Т. 12. № 8. С. 534–540.
14. Liatsikos E.N., Katsakiori P.F., Assimakopoulos K. et al. Doxazosin for the management of distal-ureteral stones // J. Endourol. 2007. Vol. 21. № 5. P. 538–541.
15. Hollingsworth J.M., Rogers M.A., Kaufman S.R. et al. Medical therapy to facilitate urinary stone passage: a meta-analysis // Lancet. 2006. Vol. 368. № 9542. P. 1171–1179.
16. Dellabella M., Milanese G., Muzzonigro G. Randomized trial of the efficacy of tamsulosin, nifedipine and phloroglucinol in medical expulsive therapy for distal ureteral calculi // J. Urol. 2005. Vol. 174. № 1. P. 167–172.
17. Ye Z., Yang H., Li H. et al. A multicentre, prospective, randomized trial: comparative efficacy of tamsulosin and nifedipine in medical expulsive therapy for distal ureteric stones with renal colic // BJU Int. 2011. Vol. 108. № 2. P. 276–279.
18. Сивков А.В., Черепанова Е.В., Шадркина В.А. Применение фитопрепаратов на основе терпенов при мочекаменной болезни // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. № 1. С. 69–72.
19. Аляев Ю.Г., Руденко В.И., Перекалина А.Н. и др. Растительные терпены в лечении больных мочекаменной болезнью // Урология. 2016. № 2 (Приложение). С. 103–110.
20. Григорян В.А., Амосов А.В., Султанова Е.А. и др. Применение Канефрона Н при мочекаменной болезни // Русский медицинский журнал. 2011. Т. 19. № 16. С. 1033–1036.
21. Камалов А.А., Абоян И.А., Деревянко Т.И. и др. Применение Нефразола у пациентов с мочекаменной болезнью, перенесших дистанционную ударно-волновую литотрипсию // Урология. 2014. № 3. С. 13–17.
22. Weirich W., Frohneberg D., Ackermann D., Alken P. Practical experiences with antegrade local chemolysis of struvite/apatite, uric acid and cystine calculi in the kidney // Urologe A. 1984. Vol. 23. № 2. P. 95–98.
23. El-Gamal O., El-Bendary M., Ragab M., Rasheed M. Role of combined use of potassium citrate and tamsulosin in the management of uric acid distal ureteral calculi // Urol. Res. 2012. Vol. 40. № 3. P. 219–224.
24. Константинова О.В., Яненко Э.К. Опыт применения Блемарена в лечении больных мочекаменным уролитиазом и кальций-оксалатным уролитиазом // Урология. 2015. № 5. С. 22–26.
25. Елисеев М.С., Денисов И.С., Барскова В.Г. Клинический опыт применения препарата «Уралит-У» у больных подагрой и нефролитиазом // Современная ревматология. 2012. № 1. С. 44–48.

Урология

Modern Aspects of Drug Treatment of Patients with Kidney Stone Disease

Yu.G. Alyaev, V.I. Rudenko

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Vadim Igorevich Rudenko, rudenko-vadim@rambler.ru

Current approaches for drug therapy (spasmolytic, lithokinetic, citrate therapy etc.) for patients with kidney stone disease were analyzed. Despite development of modern therapeutic methods, a need of using pharmaceuticals still remains, as they allow to reduce a risk of recurrent stone formation via correcting biochemical changes both in the blood and urine as well as contribute to discharge of stones.

Key words: kidney stone disease, renal colic, non-steroidal anti-inflammatory drugs, alpha-blockers, phytotherapy, citrate therapy



Об особенностях выбора медикаментозной терапии при обструктивных заболеваниях нижних мочевыводящих путей

З.К. Гаджиева, Ю.Г. Аляев, А.З. Винаров

Адрес для переписки: Заида Камалудиновна Гаджиева, zgadzhieva@ooorou.ru

Введение. Нарушения функций нижних мочевыводящих путей (НМП) у мужчин могут проявляться различными симптомами. Симптомы опорожнения, как правило, вызваны механической обструкцией, симптомы накопления – гиперактивностью детрузора, при этом чаще всего симптомы наблюдаются одновременно.

Материал и методы. Проанализированы результаты трех исследований, проведенных в клинике урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. В первом исследовании обработаны истории болезни 270 пациентов с различными обструктивными заболеваниями НМП. Во втором исследовании изучено функциональное состояние НМП у 37 пациентов с острой задержкой мочи. В третьем исследовании оценено состояние 80 больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) с преобладанием ирритативной симптоматики.

Результаты. В первом исследовании у 120 (58,25%) больных с обструктивными заболеваниями НМП выявлена гиперактивность детрузора, у 45 (21,85%) – низкий комплаенс детрузора, у 30 (14,56%) – высокий комплаенс детрузора, у 11 (5,34%) пациентов – нормальный комплаенс детрузора. Был выполнен анализ 64 уродинамических исследований у пациентов после трансуретральной операции по поводу обструктивных заболеваний НМП с осложненным послеоперационным периодом в виде задержки мочи или большим количеством остаточной мочи. У 30 (46,9%) пациентов функциональное состояние НМП выражалось в виде гиперактивности детрузора, у 19 (29,7%) – повышения комплаенса детрузора, у 15 (23,4%) – снижения комплаенса детрузора. После операции динамический компонент инфравезикальной обструкции сохранился у 12,5% больных.

Во втором исследовании у всех больных во время ишурии наблюдалось выраженное повышение комплаенса детрузора. Детрузорное давление составляло 1–3 (в среднем 2,6) см вод. ст., в то время как в мочевом пузыре находилось от 500 до 1870 мл мочи. Повышенное давление в простатическом отделе мочеиспускательного канала имело вид плато длиной от 2,6 до 3,8 см и составляло от 63 до 166 см вод. ст. В третьем исследовании у больных ДГПЖ с симптомами гиперактивного мочевого пузыря после проведения оперативного лечения симптомы наполнения сохранялись достоверно реже при предоперационной терапии М-холиноблокатором, чем при лечении альфа-1-адреноблокатором – 12,5 против 27,5%.

Выводы. Подтверждена функциональная классификация инфравезикальной обструкции, отражающая не только степень нарушения функции мочевого пузыря, но и степень изменения уродинамики верхних мочевыводящих путей и функциональной способности почек. Спазмическое сокращение гладкой мускулатуры простатического отдела уретры и снижение детрузорного давления лежат в основе развития острой задержки мочи. Точная диагностика особенностей и причин нарушения функции НМП у таких больных помогает в выборе адекватной лечебной тактики. Своевременное выявление уродинамических нарушений, в первую очередь инфравезикальной обструкции и гиперактивности детрузора, у больных ДГПЖ имеет важное практическое значение, так как без учета этого фактора существенно ухудшаются функциональные результаты хирургического лечения.

Ключевые слова: инфравезикальная обструкция, гиперактивность детрузора, гиперактивность мочевого пузыря, острая задержка мочи, М-холиноблокаторы, альфа-1-адреноблокатор, бета-3-адреномиметик



Введение

Частота различных расстройств функций нижних мочевыводящих путей (НМП), особенно гиперактивного мочевого пузыря (ГМП), значительно увеличивается с возрастом [1, 2]. Сложность и многообразие первичных и вторичных симптомов при функциональных расстройствах НМП создают значительные трудности в диагностике, поскольку необходимо не только установить формальный диагноз дисфункции, но и расшифровать патогенез, выявить сопутствующие изменения в других органах и системах, дать полную оценку состояния мочевыводящих путей. В соответствии с классификацией, предложенной Международным обществом по проблемам удержания мочи (International Continence Society), выделяют следующие группы симптомов нарушения функции НМП: симптомы накопления, опорожнения и после опорожнения [3].

Симптомы нижних мочевыводящих путей (СНМП) у мужчин чаще всего вызваны механической обструкцией. Крайнее проявление СНМП – острая задержка мочи, риск развития которой увеличивается с возрастом. Еще одна причина расстройств мочеиспускания – гиперактивность гладкомышечных клеток в стенке мочевого пузыря, которая приводит к постоянному или периодическому их гипертонусу. Если механическая обструкция вызывает главным образом симптомы опорожнения, то гиперактивность детрузора проявляется симптомами накопления.

У большинства пациентов расстройства мочеиспускания обусловлены как механическим, так и функциональным фактором, поэтому у 49% мужчин имеют место симптомы и опорожнения, и накопления [4]. Результаты опроса EpiLUTS, проведенного в США, Великобритании и Швеции, также показали, что СНМП, связанный с накоплением мочи, опорожением мочевого пузыря и возникающие после мочеиспускания,

у пациентов часто наблюдаются одновременно [5].

Хотя инфравезикальная обструкция (ИВО) вследствие доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) считается наиболее частой причиной расстройств мочеиспускания у пожилых мужчин, СНМП могут наблюдаться и при других заболеваниях. Более того, достаточно выраженные СНМП могут встречаться и без существенной механической обструкции. Нейрогенные нарушения, ятрогенные факторы и вмешательства на предстательной железе могут также стать причиной развития симптомов наполнения и/или опорожнения. До 80% пациентов с выраженной формой ИВО в два раза чаще, чем пациенты без ИВО, имеют гиперактивность детрузора [4]. ГМП отмечается у 52–80% мужчин с ИВО вследствие ДГПЖ, а у 38% мужчин с ИВО вследствие ДГПЖ симптомы ГМП сохраняются после оперативного устранения обструкции [6, 7].

Фармакотерапия

Лечение дисфункций мочевого пузыря продолжает оставаться сложной и во многом еще нерешенной задачей. Болезнь затрагивает сложнейшие механизмы взаимоотношений детрузорно-сфинктерных систем, нарушает все три функции пузыря – накопление, удержание и изгнание мочи. Благодаря новым фармакологическим препаратам сегодня появилась возможность осуществлять консервативное лечение урологической патологии в тех случаях, которые еще десять лет назад неизменно ассоциировались с хирургическим вмешательством. Однако это обстоятельство потребовало более глубоких знаний физиологии и патофизиологии мочевыводящих путей.

Согласно общепринятым рекомендациям, методом выбора является медикаментозная фармакотерапия, затем следует поведенческая терапия, физиотерапия и остальные виды лечения. Преимущества фармакотерапии заключаются в том, что она до-

ступна, дает быстрый эффект, экономит время врача. Для пациентов медикаментозная терапия привлекательна тем, что не требует от них значительных усилий. Кроме того, медикаментозную терапию можно проводить длительно и персонифицированно, индивидуально подбирая дозу и режим.

Патогенетическая фармакотерапия ГМП должна быть ориентирована на возможные миогенный и нейрогенный механизмы развития. Ее целью является устранение ведущих симптомов, что непосредственно связано с улучшением уродинамических показателей: снижением активности детрузора, увеличением функциональной емкости мочевого пузыря. Мишени фармакотерапии могут быть условно разделены на центральные и периферические. К центральным относят зоны контроля мочеиспускания в спинном и головном мозге, а к периферическим – мочевой пузырь, уретру, предстательную железу, периферические нервы и ганглии.

Препараты для фармакологической коррекции ГМП должны отвечать следующим требованиям: быть селективными в отношении рецепторов мочевого пузыря, хорошо переноситься, чтобы обеспечить возможность длительной терапии, эффективно воздействовать на основные симптомы ГМП, в том числе на недержание мочи. Идеальный препарат для лечения ГМП обеспечивает оптимальный баланс эффективности и переносимости, позволяет добиться приверженности к лечению и продлить терапию. К сожалению, количество пациентов, получающих адекватную терапию ГМП, в России в 17 раз меньше, чем в Великобритании, и в 15 раз меньше, чем в Германии.

Альфа-1-адреноблокаторы

Наиболее часто в урологической практике применяются такие оригинальные альфа-1-адреноблокаторы, как тамсулозин (Омник®, Омник Окас®), теразозин (Сетегис), доксазозин (Кардура),

уролология



Таблица 1. Избирательность действия М-холиноблокаторов в отношении мочевого пузыря [15]*

Антимускариновый препарат	Повышение внутрипузырного давления	Секреция слюны	Селективность в отношении рецепторов мочевого пузыря
Солифенацин	0,023 (0,010–0,039)	0,15 (0,11–0,24)	6,5
Толтеродин	0,010 (0,008–0,014)	0,024 (0,016–0,047)	2,4
Оксибутинин	0,027 (0,015–0,045)	0,030 (0,024–0,038)	1,1

* Данные представлены в виде ID30 (95%-ный доверительный интервал).

альфутозин (Дальфаз) и силодозин (Урорек) [8, 9]. С одной стороны, многие непрямые сравнения (по результатам плацебоконтролируемых исследований), так же как и не столь многочисленные прямые сравнительные исследования, продемонстрировали сопоставимую эффективность двух высокоселективных альфа-1-адреноблокаторов тамсулозина и силодозина при использовании в адекватных дозировках [10]. С другой стороны, альфа-1-адреноблокаторы отличаются переносимостью: селективный альфа-1-адреноблокатор тамсулозин пациенты переносят лучше, чем другие альфа-1-адреноблокаторы без подтиповой селективности, например доксазозин или теразозин [11]. При наличии селективности в отношении альфа-1А-адренорецепторов препарат будет вызывать меньше побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы по сравнению с неселективным препаратом [12]. Селективная блокада альфа-1А-адренорецепторов может обеспечить эффективное лечение СНМП/ДГПЖ [13].

М-холиноблокаторы

В настоящий момент в лечении ГМП, как правило, применяются препараты, воздействующие на мускариновые рецепторы мочевого пузыря. Доказано, что опосредованная ацетилхолином стимуляция М-рецепторов детрузора играет ведущую роль как при нормальных, так и при «нестабильных» сокращениях детрузора [14]. Большинство из них вызывают неизбежные нежелательные явления, что обуславливает необходимость соблюдения баланса между преимуществами и недостатка-

ми лечения. Антимускариновое действие обычно сопровождается сухостью во рту, запорами, трудностями аккомодации, сонливостью. Препараты не должны назначаться пациентам с нарушенным оттоком мочи из мочевого пузыря (обструктивной уропатией), обструкцией кишечника, язвенным колитом, глаукомой или миастенией.

В настоящее время в России используются следующие М-холиноблокаторы: солифенацин (Везикар), оксибутинин (Дриптан), тропсия хлорид (Спазмекс), толтеродин (Детрузитол, Уротол). Наиболее селективным в отношении мочевого пузыря является солифенацин (табл. 1) [15].

Хорошая переносимость солифенацина (Везикара) определяет выбор данного препарата в лечении urgentных расстройств мочеиспускания у пациентов старшей возрастной группы. Они, как правило, имеют сопутствующие заболевания и вынуждены принимать несколько лекарств. В этой связи пожилым пациентам следует с осторожностью назначать препараты, прием которых с большой вероятностью будет сопровождаться нежелательными явлениями.

На сегодняшний день подтверждено положительное влияние возможности увеличения дозировки солифенацина в лечении основных симптомов ГМП и актуализирована необходимость применения 10 мг препарата на старте терапии:

- ✓ Везикар 10 мг эффективно устраняет все симптомы ГМП [16];
- ✓ Везикар 5/10 мг снижает urgency до 89% [17];
- ✓ Везикар 5/10 мг эффективнее толтеролина в снижении

urgency и urgency недержания мочи [18];

- ✓ увеличение дозы Везикара до 10 мг позволяет добиться лучших результатов в лечении больных ГМП [19];
- ✓ эффективность 10 мг Везикара сопровождается благоприятным профилем безопасности и переносимости [19];
- ✓ Везикар 10 мг не оказывает значимого влияния на когнитивную функцию у пожилых пациентов в отличие от оксибутинина [20];
- ✓ Везикар 10 мг благодаря оптимальному балансу эффективности и безопасности характеризуется большей приверженностью к лечению среди имеющихся М-холинолитиков [21].

М-холиноблокаторы в комбинации с альфа-1-адреноблокаторами

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology), комбинированная терапия М-холиноблокаторами в комбинации с альфа-1-адреноблокаторами может быть использована в лечении пациентов с умеренными или выраженными СНМП, если при монотерапии выраженность терапевтического эффекта была недостаточной [22].

Комбинированная терапия показана мужчинам с ИВО и персистирующими симптомами ГМП, а также с низким риском возникновения острой задержки мочи [23]:

- клинически выраженная ИВО (максимальная скорость потока мочи 5–15 мл/с);
- частота мочеиспусканий ≥ 8 за 24 часа;
- urgentные позывы ≥ 1 за 24 часа, с urgentным недержанием мочи или без него;
- nocturia;
- суммарный балл по Международной шкале оценки симптомов заболеваний предстательной железы (International Prostate Symptom Score) ≥ 12 ;
- качество жизни (Quality of Life) ≥ 3 баллов;
- объем остаточной мочи < 200 мл;
- отсутствие острой задержки мочи в анамнезе.



Комбинированная терапия альфа-1-адреноблокатором и М-холиноблокатором высокоэффективна у пациентов с ДГПЖ в сочетании с ГМП [24]. На фоне подобного лечения не выявлено существенного увеличения объема остаточной мочи, равно как и развития эпизодов острой задержки мочи [25–30].

Положительные результаты комбинированной терапии альфа-1-адреноблокатором и М-холиноблокатором легли в основу разработки препарата Везомни для лечения комплекса симптомов наполнения (ургентные позывы и учащенное мочеиспускание) и опорожнения у мужчин с ДГПЖ. Каждая двухслойная таблетка Везомни содержит один слой антимускаринового препарата солифенадина сукцината (6 мг), что соответствует 4,5 мг солифенадина, и один слой альфа-1-адреноблокатора тамсулозина гидрохлорида (0,4 мг) в лекарственной форме ОКАС[®], что соответствует 0,37 мг тамсулозина. Солифенадин подавляет гиперактивность детрузора и уменьшает симптомы, связанные с накоплением мочи. Тамсулозин ОКАС[®] расслабляет гладкую мускулатуру предстательной железы, капсулы, простатической части мочеиспускательного канала и шейки мочевого пузыря и уменьшает в большей степени выраженность симптомов опорожнения и в меньшей – симптомов наполнения.

Бета-3-адреномиметик

Следует отметить некоторые «реалии жизни», которые становятся причинами прекращения антимускариновой терапии ГМП: у 46% больных нет ожидаемого эффекта, 25% пациентов перешли на новый препарат, 23% научились обходиться без лекарств, 21% пациентов вынуждены отказаться от приема М-холиноблокаторов из-за невыносимых побочных эффектов [31].

Из-за выраженных нежелательных явлений и низкой приверженности пациентов к лечению были предприняты попытки разработать новые препараты. К но-

вому фармакологическому классу препаратов для лечения ГМП, а именно к группе бета-3-адреномиметиков, относится недавно зарегистрированный в России препарат Мирабегрон. Мирабегрон производится в форме ОКАС[®] и доступен в виде таблеток в дозировке 50 мг для приема один раз в день.

Мирабегрон высокоселективен в отношении бета-3-адренорецепторов: его сродство к бета-3-адренорецепторам в 105 и 33 раза выше, чем к бета-1- и бета-2-адренорецепторам соответственно (табл. 2) [32]. Активация бета-3-адренорецепторов с помощью мирабегрона стимулирует расслабление детрузора и способствует удержанию мочи, приводя к увеличению накопительной емкости мочевого пузыря и интервала между мочеиспусканиями [33]. Мирабегрон не оказывает влияния на парасимпатическую стимуляцию сокращения детрузора и опорожнения мочевого пузыря и поэтому, в отличие от антимускариновых препаратов, может снизить риск острой задержки мочи [34–36].

Концепция лечения ГМП мирабегроном была подтверждена в исследовании BLOSSOM, которое было опубликовано С. Chapple и соавт. в 2008 г. [37]. В данном исследовании принимали участие клинические центры из шести европейских стран и в общей сложности 260 пациентов. Больные ГМП были случайным образом распределены в четыре группы и принимали соответственно плацебо, мирабегрон 100 мг два раза в день, мирабегрон 150 мг два раза в день или толтеродин замедленного высвобождения 4 мг один раз в день на протяжении четырех недель. Были выявлены значительные преимущества обеих доз мирабегрона по сравнению с плацебо и толтеродином в лечении поллакиурии, а также несомненное преимущество мирабегрона перед плацебо в лечении ургентных позывов, недержания мочи и ноктурии. Частота возникновения побочных реакций составляла

Таблица 2. Аффинность мирабегрона к адренорецепторам человека [32]

Подтип адренорецепторов	K _i , нмоль/л*
Бета-1	4200 ± 900
Бета-2	1300 ± 300
Бета-3	40 ± 20,2

* Меньшие значения K_i соответствуют более высокой аффинности. Значение определено в исследованиях связывания с рецепторами *in vitro* на клетках яичников китайского хомяка, экспрессирующих подтипы бета-адренорецепторов человека. Значения являются средними показателями для трех повторов (± стандартная ошибка).

для мирабегрона 39,2%, плацебо – 36,4%, толтеродин – 48,4%.

Под руководством С. Chapple было проведено европейское исследование DRAGON по поиску оптимальной дозы мирабегрона [38]. 919 больных были распределены в пять групп: плацебо, мирабегрон 25, 50, 100 и 200 мг. Лечение проводилось на протяжении 12 недель. Эффективность доз 50, 100 и 200 мг отличалась незначительно. Именно на основании этого исследования была определена стандартная доза препарата в 50 мг. Частота побочных реакций для мирабегрона не превышала таковую для толтеродина, а частота возникновения сухости во рту была существенно ниже по сравнению с М-холинолитиками. Еще одно большое исследование по изучению эффективности мирабегрона ARIES проводилось в США и Канаде [39]. Был выполнен двойной слепой сравнительный анализ эффективности мирабегрона 50 и 100 мг по сравнению с плацебо. 1328 больных ГМП были распределены в три соответствующие группы. По истечении 12 недель во всех группах снизилось число эпизодов недержания мочи (-1,13, -1,47 и -1,63 для плацебо, 50 и 100 мг мирабегрона соответственно) и частого мочеиспускания (-1,05, -1,66 и -1,75, p < 0,05). В исследовании SCORPIO в качестве сравнения эффективности мирабегрона V. Khullar выбрал толтеродин с медленным высвобождением [40]. В это одно из самых крупных исследований было

Урология



включено 1978 пациентов с ГМП из Европы и Австралии. Больные были распределены на четыре группы: плацебо (n=494), мирабегрон 50 мг (n=493), 100 мг (n=496), толтеродин медленного высвобождения 4 мг (n=495). Дизайн исследования предполагал лечение в течение 12 недель. Несмотря на значительное улучшение состояния больных по всем симптомам ГМП, преимущества мирабегрона не достигли статистической значимости по сравнению с толтеродином медленного высвобождения. Однако мирабегрон оказался весьма эффективным у больных, ранее получавших холинолитики и прекративших их прием по причине недостаточного действия или выраженных побочных реакций. На фоне приема препарата не было отмечено случаев задержки мочи, регистрировалось существенно меньшее количество эпизодов сухости во рту, запоров и других нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. Интересны результаты многоцентрового исследования TAURUS, включившего 2444 пациента из Северной Америки, Европы и других стран [41]. Больные были распределены по четырем группам: плацебо, мирабегрон 50 и 100 мг, толтеродин замедленного высвобождения 4 мг. Прием препаратов продолжался в течение 12 месяцев. Именно длительный срок лечения обуславливает ценность полученных данных. Пациенты обследовались через один, три и 12 месяцев после начала приема препаратов. На протяжении года приема мирабегрона наблюдалось стойкое снижение количества эпизодов недержания мочи и мочеиспусканий. И мирабегрон, и холинолитики с одинаковой частотой вызывали такие нежелательные явления, как гипертензия, запоры и головная боль. Исключение составила лишь сухость во рту, которая намного чаще возникала у больных, получавших М-холинолитик. Удлинение QT-интервала на электрокардиограмме при длительном приеме мирабегрона не наблюдалось.

Мирабегрон не противопоказан пациентам с глаукомой и сопоставим с плацебо по воздействию на внутриглазное давление. Частота наличия побочных эффектов со стороны центральной нервной системы в клинических испытаниях сравнима с плацебо: препарат не влияет на когнитивные свойства [42–44]. Таким образом, мирабегрон можно без опасений назначать пожилым пациентам. На сегодняшний день мирабегрон – первый зарегистрированный препарат альтернативной фармакологической группы, который прошел многочисленные клинические исследования и доказал высокую эффективность в устранении urgentных позывов к мочеиспусканию и недержания мочи, связанного с императивными позывами.

Материал

В клинике урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова было выполнено несколько научных работ, посвященных диагностике и лечению различных СНМП у мужчин [45–47].

В первой работе были обработаны истории болезни 270 пациентов с различными обструктивными заболеваниями НМП [45]. 206 пациентам при поступлении в клинику выполнялось комбинированное уродинамическое исследование с целью выяснения функционального состояния НМП. У 128 пациентов выявлена ДГПЖ, у 26 – рак простаты, у 41 – стриктура уретры, у 11 пациентов – деформация шейки мочевого пузыря. Обработаны 64 уродинамических исследования у пациентов после трансуретральной операции по поводу обструктивных заболеваний НМП с осложненным послеоперационным периодом в виде задержки мочи или большим количеством остаточной мочи [45]. Во второй работе для изучения функционального состояния НМП при острой ишурии были обследованы 37 пациентов, которые поступили с острой задержкой мочи. Возраст пациентов варьировал от 52 до 73 лет (в среднем 68,4 года

[46]. Время, прошедшее с момента возникновения ишурии, составляло от трех до семи часов. У 18 пациентов пусковым моментом для возникновения острой ишурии послужила погрешность в диете (злоупотребление алкоголем, острой пищей), у девяти – оперативное вмешательство на различных органах, у трех – длительно текущая хроническая задержка мочи (объем остаточной мочи более 300 мл), у одного – инфаркт миокарда, у шести пациентов причина острого возникновения ишурии неизвестна. При обследовании в клинике у 35 была выявлена ДГПЖ, у двух – рак простаты. Интересно, что у пяти пациентов ишурия явилась первым симптомом заболевания, так как до этого больные не предъявляли жалоб на расстройства мочеиспускания. Кроме того, 19 больным ранее проводилась консервативная терапия по поводу ДГПЖ (Трианол, Пермиксон, Тыквеол и др.). Однако в последнее время перед возникновением ишурии все пациенты по разным причинам прием препаратов прекратили. Для определения функционального состояния мочевого пузыря при ишурии до опорожнения мочевого пузыря выполнялась цистометрия. Для оценки функционального состояния уретры 19 пациентам была выполнена профилометрия уретры. Регистрация внутрипузырного давления осуществлялась по уретральному катетеру либо по цистостомическому дренажу. При возможности осуществления мочеиспускания выполнялось исследование «давление – поток» (pressure flow study). В третьей работе из 300 больных ДГПЖ, которые проходили лечение в клинике с 2001 по 2011 г., было выбрано 138 пациентов, у которых преобладала ирритативная симптоматика [47]. По данным комплексного уродинамического исследования у 89 (64,5%) из них было подтверждено наличие ГМП. Девять пациентов, которые получали медикаментозное лечение менее трех месяцев или воздержались от последующего выполнения трансуретральной резекции



простаты, не вошли в исследование. Таким образом, в исследование было включено 80 мужчин с ДГПЖ и преобладанием ирритативной симптоматики ГМП. Возраст больных варьировал от 53 до 84 лет (медиана 68 лет). Им проводилась медикаментозная терапия в течение трех месяцев с последующим выполнением трансуретральной резекции предстательной железы. Пациенты были исходно разделены на две группы по 40 человек: первая группа получала М-холиноблокатор, вторая – альфа-1-адреноблокатор.

Методы

Результаты цистометрических исследований в указанных выше научных работах анализировали на основании следующих показателей:

- физиологическая емкость мочевого пузыря – объем наполнения пузыря, при котором возникал первый позыв к мочеиспусканию;
- максимальная емкость мочевого пузыря – объем наполнения пузыря, при котором возникал крайне выраженный позыв к мочеиспусканию;
- податливость стенки мочевого пузыря (комплаенс) – отношение изменения объема наполнения мочевого пузыря к изменению внутрипузырного давления;
- величина внутрипузырного, внутрибрюшного и детрузорного давлений;
- гиперактивность детрузора – произвольные колебания детрузорного давления с амплитудой выше 15 см вод. ст.

Эвакуаторную функцию мочевого пузыря и мочеиспускательного канала оценивали на основании показателей внутрипузырного, внутрибрюшного и детрузорного давления при максимальной скорости потока мочи по данным урофлоуметрии. При этом по значению детрузорного давления при максимальной скорости потока мочи определяли сократительную способность детрузора. Для характеристики давления в мочевом

пузыре использовалась величина детрузорного давления.

Результаты

В первой работе у большинства больных – 120 (58,25%) – была выявлена гиперактивность детрузора (рис. 1) [45]. Средняя длительность жалоб у пациентов с гиперактивностью детрузора составила 5,34 года, низким комплаенсом детрузора – 6,16 года, высоким комплаенсом детрузора – 4,34 года. Максимальный цистометрический объем мочевого пузыря у пациентов с ГМП составил 183,59 мл, а среднее колебание детрузорного давления – 73,44 см вод. ст.

У 56 (27,2%) пациентов был обнаружен уретерогидронефроз: у 37 – двусторонний, у 19 – односторонний. Основной причиной уретерогидронефроза у 31 (55,4%) пациента могла стать выявленная гиперактивность детрузора (рис. 2). Средняя длительность заболевания у пациентов с уретерогидронефрозом – 6,6 года.

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс при антеградной цистографии диагностирован у 37 (17,9%) пациентов, хронической почечной недостаточности – у 19 (9,2%). Пузырно-мочеточниковый рефлюкс у 29 (78,4%) пациентов мог стать следствием выраженного нарушения уродинамики мочевого пузыря по типу гиперактивности детрузора (рис. 3). У пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом средняя длительность заболевания составила 4,57 года, среднее колебание детрузорного давления – 51,18 см вод. ст. У 15 пациентов пузырно-мочеточниковый рефлюкс сочетался с расширением верхних мочевыводящих путей. В этой группе больных в ходе уродинамического исследования у восьми была выявлена гиперактивность детрузора, у четырех – повышение комплаенса мочевого пузыря, у трех – снижение комплаенса детрузора.

Таким образом, с увеличением длительности ИВО, снижением комплаенса детрузора, его гиперактивностью, увеличением ам-



Рис. 1. Функциональное состояние детрузора у обследованных больных



Рис. 2. Функциональное состояние мочевого пузыря у пациентов с ИВО и уретерогидронефрозом

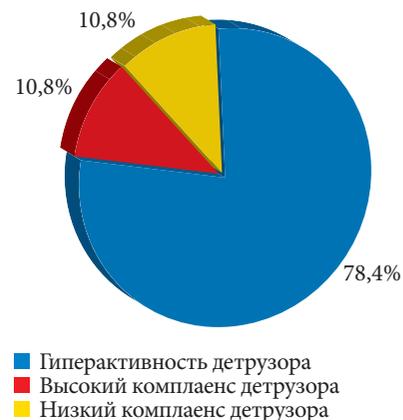


Рис. 3. Функциональное состояние мочевого пузыря у пациентов с ИВО и пузырно-мочеточниковым рефлюксом

Урология



плитуды сокращений детрузора в момент некоординированного сокращения усугубляется и состояние верхних мочевыводящих путей (от пузырно-мочеточникового рефлюкса до уретерогидронефроза и хронической почечной недостаточности).

Наиболее часто при уродинамическом исследовании выявлялась гиперактивность детрузора (58,25%), которая, возможно, развилась вследствие ИВО и последующей ишемии мочевого пузыря. Эта дисфункция мочевого пузыря могла быть основным ведущим звеном в развитии осложнений ИВО, а именно пузырно-мочеточникового рефлюкса, уретерогидронефроза и, как следствие, выраженного нарушения уродинамики верхних мочевыводящих путей – хронической почечной недостаточности [45]. Таким образом, полученные данные подтверждают функциональную классификацию ИВО, отражающую не только степень нарушения функции мочевого пузыря, но и степени изменения уродинамики верхних мочевыводящих путей и функциональной способности почек [48].

В первом исследовании были обработаны 64 уродинамических исследования у пациентов после трансуретральной операции по поводу обструктивных заболеваний НМП с осложненным послеоперационным периодом в виде задержки мочи или большим количеством остаточной мочи [45]. У 30 (46,9%) пациентов функциональное состояние НМП выражалось в виде гиперактивности детрузора, у 19 (29,7%) в виде повышения комплаенса детрузора, у 15 (23,4%) – снижения комплаенса детрузора. У 13 (20%) пациентов выявлена ИВО, потому им была выполнена диагностическая уретроцистоскопия. Пяти больным потребовалось удаление некротизированной ткани простаты после трансуретральных пособий, у восьми механическая обструкция выявлена не была. Скорее всего, в данном случае проявился динамический компонент ИВО за счет активности альфа-1-ад-

ренорецепторов шейки мочевого пузыря и уретры. После операции динамический компонент инфравезикальной обструкции сохранился у 12,5% больных.

Разногласие относительно причин, приводящих к такому осложнению, как ишурия, и в то же время схожесть клинической картины у разных больных заставили обратить внимание на состояние мочевого пузыря и мочеиспускательного канала у пациентов во время ишурии во втором исследовании [46].

У всех больных во время ишурии наблюдалось выраженное повышение комплаенса детрузора. Детрузорное давление составляло 1–3 (в среднем 2,6) см вод. ст., в то время как в мочевом пузыре находилось от 500 до 1870 мл мочи (количество определялось после опорожнения мочевого пузыря). У больных при профилометрии уретры также были отмечены общие признаки. Повышенное давление в простатическом отделе мочеиспускательного канала имело вид плато длиной от 2,6 до 3,8 см и составляло от 63 до 166 см вод. ст. Таким образом, были выделены две особенности, характерные для пациентов, страдающих ишурией: повышение внутриуретрального давления в простатическом отделе уретры и значительное повышение комплаенса детрузора.

Всем больным осуществлялось дренирование мочевого пузыря постоянным катетером на фоне приема альфа-1-адреноблокаторов. Через три – семь дней пациентам были повторно выполнены цистометрия и профилометрия уретры. При определении профиля отмечалось снижение уретрального давления в простатическом отделе до 42–50 см вод. ст., а участок максимального давления смещался дистальнее.

Однако данные цистометрии были неоднородны. У 14 (37,9%) пациентов имели место нормальная или повышенная чувствительность и нормальный комплаенс либо незначительное повышение комплаенса мочевого пузыря. У этих пациентов после удаления катетера восстановилось мочеиспускание.

У остальных 23 пациентов наблюдались снижение чувствительности и повышение комплаенса мочевого пузыря. Этим пациентам к терапии был добавлен антихолинэстеразный препарат (Убретид), в результате чего у 12 больных спустя различное время (2–24 суток) мочеиспускание восстановилось. Были пациенты, у которых после длительного дренирования мочевого пузыря на основании данных комплексного уродинамического обследования выполнялась трансуретральная резекция. У 11 (29,7%) пациентов нормализовать комплаенс мочевого пузыря в короткие сроки не удалось, несмотря на проводимую антибактериальную и противовоспалительную терапию, возник острый уретрит (простатит), данным пациентам была выполнена цистостомия. Однако дальнейшее лечение альфа-1-адреноблокаторами и антихолинэстеразным препаратом (Убретидом) под контролем цистометрии позволило впоследствии восстановить комплаенс мочевого пузыря, что обеспечило успешный результат аденомэктомии. Таким образом, исследование функционального состояния НМП у больных с ишурией явилось основополагающим в выборе тактики лечения [46].

Сочетание спастического сокращения гладкой мускулатуры простатического отдела уретры и повышенного комплаенса детрузора лежит в основе развития острой задержки мочи. Выявленное у больных с ишурией повышение давления в этой области препятствует поступлению первой порции мочи в заднюю уретру, а следовательно, рефлекторному открытию сфинктера мочеиспускательного канала, вследствие чего мочеиспускание становится невозможным. Можно утверждать, что повышение давления в простатическом отделе мочеиспускательного канала связано со стимуляцией альфа-1-адренорецепторов. Применительно к послеоперационной ишурии патогенез выглядит следующим образом. Хирургическое вмешательство, будучи стрессом, приводит к повышению тонуса симпатической



Везомни
солифенацин/тамсулозин

Двойная сила в одной таблетке

ЛП-003196 от 14.09.15

Краткая информация по применению лекарственного препарата для медицинского применения Везомни ЛП-003196 от 14.09.2015. Торговое название препарата: Везомни. Группировочное название: Солифенацин+Тамсулозин. Показания для применения. Лечение симптомов наполнения (ирритативных симптомов), от умеренных до сильно выраженных (ургентные позывы к мочеиспусканию, учащенное мочеиспускание), и симптомов опорожнения (обструктивных симптомов), связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы у мужчин. Противопоказания. Повышенная чувствительность к активным веществам или любому из вспомогательных веществ, проведение гемодиализа, тяжелая печеночная недостаточность, тяжелая почечная недостаточность или умеренная печеночная недостаточность при одновременном лечении сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом); тяжелые желудочно-кишечные заболевания (включая токсический мегаколон), миастения и закрытоугольная глаукома, ортостатическая гипотензия, детский возраст (отсутствие данных по эффективности и безопасности). С осторожностью. Тяжелая почечная недостаточность, умеренная печеночная недостаточность, риск задержки мочеиспускания, желудочно-кишечные обструктивные заболевания, риск пониженной моторики желудочно-кишечного тракта, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, гастроэзофагеальный рефлюкс, одновременный прием препаратов, которые могут вызвать или усилить эзофагит, автономная нейропатия. У пациентов с синдромом удлинения интервала QT и гипоталамией, наблюдалась пролонгация интервала QT и тахикардия типа «пируэт». У некоторых пациентов, получавших лечение солифенацином после регистрации препарата, была отмечена анафилактическая реакция. Возможно снижение артериального давления, которое в редких случаях может привести к обморочному состоянию. Не рекомендуется Везомни пациентам, которым запланирована операция по поводу катаракты или глаукомы (из-за возможного развития синдрома интраоперационной нестабильности радужной оболочки глаза). В комбинации с сильными и умеренными ингибиторами CYP3A4 (верапамил, кетоконазол, ритонавир, нефлимавир, итраконазол) применять Везомни с осторожностью. Не применять при нарушениях метаболизма изофермента CYP2D6 в комбинации с сильными ингибиторами CYP3A4 или сильными ингибиторами CYP2D6, например, пароксетин. Способ применения и дозы: внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Таблетка должна быть принята целиком. Побочное действие. Может вызвать побочные эффекты, связанные с м-холиноблокарующим действием солифенацина, чаще слабой или умеренной выраженности (наиболее часто в ходе клинических исследований сообщалось о сухости во рту (9,5%), запорах (3,2%) и диспепсии). К другим общим нежелательным реакциям относятся головокружение (1,4%), нечеткость зрения (1,2%), усталость (1,2%) и расстройств зияющая (включая ретроградную зияющую — 1,5%), острая задержка мочеиспускания (0,3%, редко). Частота возникновения нежелательных реакций при приеме Везомни: часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) — головокружение, нечеткость зрения, сухость во рту, диспепсия, запор, нарушения зияющая, усталость; нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$) — зуд, неизвестно: задержка мочеиспускания; Частота возникновения НР относительно отдельных активных веществ. Солифенацин 5 мг и 10 мг: очень часто ($\geq 1/10$) — сухость во рту; часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) — нечеткость зрения, диспепсия, запор, тошнота, боль в животе; нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$) — инфекции мочевыводящих путей, цистит; сонливость, дисгевзия, сухость глаз, ГЭРБ, сухость в горле, затруднение мочеиспускания, усталость, периферический отек; редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) — головокружение, головная боль, рвота, толстокишечная непроходимость, копростаз, зуд, сыпь, задержка мочеиспускания; очень редко ($< 1/10000$) — галлюцинации, психоз, аллергическая сыпь, синдром Стивенса-Джонсона, отек Квинке, мультиформная эритема; неизвестно: анафилактическая реакция, снижение аппетита, гиперкальцемия, бред, глаукома, тахикардия типа «пируэт», удлинение интервала QT на электрокардиограмме, дисфония, кишечная непроходимость, дискомфорт в области живота, нарушение функции печени, повышение уровня печеночных ферментов, экфолиативный дерматит, мышечная слабость, почечная недостаточность. Тамсулозин 0,4 мг. Часто — головокружение, нарушения зияющая; нечасто — головная боль, сердцебиение, ортостатическая гипотензия, ринит, запор, тошнота, диарея, рвота, зуд, сыпь, аллергическая сыпь, астеня; редко — обморок, отек Квинке; очень редко — синдром Стивенса-Джонсона; неизвестно — интраоперационная нестабильность радужной оболочки глаза, фибрилляция предсердий, аритмия, тахикардия, одышка.

Информация для специалистов здравоохранения

Инструкция по применению лекарственного препарата
для медицинского применения Везомни РУ ЛП-003196 от 14.09.2015.
Синструкцией можно ознакомиться на сайте www.grls.rosminzdrav.ru

АО «Астеллас Фарма».
109147, Россия, Москва, ул. Марксистская, д. 16.
Тел. +7 (495) 737-07-56. Факс +7 (495) 737-07-50.



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

реклама

VS020160008RU/CST/Kasht



нервной системы, увеличению выброса катехоламинов, вследствие чего возрастает стимуляция альфа-1-адренорецепторов задней уретры и предстательной железы. Это может стать причиной возникновения послеоперационной ишурии в сочетании с еще одним фактором патогенеза, наблюдаемым в исследованиях у всех пациентов, – повышением комплаенса детрузора. Следствием высокого комплаенса детрузора становится невозможность сокращения последнего.

Различия в исходном состоянии детрузора являются причиной разнообразных исходов ишурии: от восстановления мочеиспускания после однократной катетеризации до необходимости выполнения цистостомии. Так, у больных, которым выполнялась цистостомия и впоследствии аденомэктомия и биопсия стенки мочевого пузыря, была выявлена гипертрофия гладкой мускулатуры детрузора, в межмышечных пространствах признаки хронического воспаления и фиброза. Пациенты с исходно высоким комплаенсом детрузора и сниженной возбудимостью мочевого пузыря, признаками воспаления и фиброзом в межмышечных пространствах гипертрофированного детрузора при возникновении острой ишурии имеют неблагоприятный прогноз на восстановление моче-

испускания после однократной катетеризации.

Терапия альфа-1-адреноблокаторами в предоперационном периоде снижала частоту развития острой задержки мочи. Так, во второй работе ишурия была зарегистрирована у 2,6% пациентов, получавших альфа-1-адреноблокатор перед оперативным вмешательством и сразу после, и у 19,2% пациентов, не получавших альфа-1-адреноблокатор [46].

В третьем исследовании у больных ДГПЖ с симптомами ГМП после проведения оперативного лечения симптомы наполнения сохраняются достоверно реже при предоперационной терапии М-холиноблокатором, чем при лечении альфа-1-адреноблокатором – 12,5 против 27,5% [47, 49]. Сопоставление двух групп больных по степени снижения выраженности симптомов на основании данных дневника мочеиспусканий показало, что при применении М-холиноблокатора наблюдается уменьшение проявлений симптомов ГМП в большей степени, чем при терапии альфа-1-адреноблокатором. При этом статистически значимый характер носили отличия по показателям частоты недержания мочи и объема мочи при ургентных позывах ($p < 0,05$). Что касается такого осложнения, как острая задержка мочи, то в обеих

сравнимых группах не было ни одного наблюдения острой задержки мочи в ходе лечения [47].

Выводы

Подтверждена функциональная классификация инфравезикальной обструкции, отражающая не только степень нарушения функции мочевого пузыря, но и степень изменения уродинамики верхних мочевыводящих путей и функциональной способности почек. Сочетание спастического сокращения гладкой мускулатуры простатического отдела уретры и снижения детрузорного давления лежит в основе развития острой задержки мочи.

Для установления окончательного диагноза все пациенты с СНМП, в том числе после оперативного лечения по поводу обструктивных заболеваний НМП, должны пройти тщательное обследование. Точная диагностика особенностей и причин нарушения функции НМП у таких больных помогает в выборе адекватной лечебной тактики. Своевременное выявление уродинамических нарушений, в первую очередь ИВО и гиперактивности детрузора, у больных ДГПЖ имеет важное практическое значение, так как без учета этого фактора существенно ухудшаются функциональные результаты хирургического лечения. ☺

Литература

1. Кривобородов Г.Г., Мазо Е.Б. Гиперактивный мочевой пузырь. М.: Вече, 2003.
2. Milsom I., Abrams P., Cardozo L. et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study // *BJU Int.* 2001. Vol. 87. № 9. P. 760–766.
3. Abrams P., Cardozo L., Fall M. et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society // *Neurourol. Urodyn.* 2002. Vol. 21. № 2. P. 167–178.
4. Chapple C.R., Roehrborn C.G. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder // *Eur. Urol.* 2006. Vol. 49. № 4. P. 651–658.
5. Sexton C.C., Coyne K.S., Kopp Z.S. et al. The overlap of storage, voiding and postmicturition symptoms and implications for treatment seeking in the USA, UK and Sweden: *EpiLUTS // BJU Int.* 2009. Vol. 103. Suppl. 3. P. 12–23.
6. Blaiwas J.G., Marks B.K., Weiss J.P. et al. Differential diagnosis of overactive bladder in men // *J. Urol.* 2009. Vol. 182. № 6. P. 2814–2817.
7. Abrams P.H., Farrar D.J., Turner-Warwick R.T. et al. The results of prostatectomy: a symptomatic and urodynamic analysis of 152 patients // *J. Urol.* 1979. Vol. 121. № 5. P. 640–642.
8. Montorsi F. Profile of silodosin // *Eur. Urol. Suppl.* 2010. Vol. 9. № 4. P. 491–495.
9. Tatemichi S., Kobayashi K., Maezawa A. et al. Alpha1-adrenoceptor subtype selectivity and organ specificity of silodosin (KMD-3213) // *Yakugaku Zasshi.* 2006. Vol. 126. Spec. P. 209–216.
10. Milani S., Djavan B. Lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: latest updated on alpha-adrenoceptor antagonists // *BJU Int.* 2005. Vol. 95. Suppl. 4. P. 29–36.
11. Van Dijk M.M., de la Rosette J.J., Michel M.C. Tamsulosin-modified-release and oral-controlled absorption system for-



- mulation in the treatment of benign prostatic hyperplasia // *Therapy*. 2006. Vol. 3. P. 237–246.
12. Nickel J.C., Sander S., Moon T.D. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of alpha-adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia // *Int. J. Clin. Pract.* 2008. Vol. 62. № 10. P. 1547–1559.
 13. Michel M.C., Vrydag W. Alpha1-, alpha2- and beta-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate // *Br. J. Pharmacol.* 2006. Vol. 147. Suppl. 2. P. 88–119.
 14. Andersson K.E. Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissues // *Pharmacol. Rev.* 1993. Vol. 45. № 3. P. 253–308.
 15. Ohtake A., Ukai M., Hatanaka T. et al. In vitro and in vivo tissue selectivity profile of solifenacin succinate (YM905) for urinary bladder over salivary gland in rats // *Eur. J. Pharmacol.* 2004. Vol. 492. № 2–3. P. 243–250.
 16. Chu F., Smith N., Uchida T. et al. Efficacy and safety of solifenacin succinate 10 mg once daily: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial in patients with overactive bladder // *Curr. Ther. Res.* 2009. Vol. 70. № 6. P. 405–420.
 17. Haab F., Cardozo L., Chapple C., Ridder A.M. Long-term open-label solifenacin treatment associated with persistence with therapy in patients with overactive bladder syndrome // *Eur. Urol.* 2005. Vol. 47. № 3. P. 376–384.
 18. Chapple C.R., Martinez-Garcia R., Selvaggi L. et al. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial // *Eur. Urol.* 2005. Vol. 47. № 3. P. 464–470.
 19. Cardozo L., Amarenco G., Pushkar D. et al. Severity of overactive bladder symptoms and response to dose escalation in randomized, double-blind trial of solifenacin (SUNRISE) // *BJU Int.* 2013. Vol. 111. P. 804–810.
 20. Wesnes K.A., Edgar C., Tretter R.N., Bolodeoku J. Exploratory pilot study assessing the risk of cognitive impairment or sedation in the elderly following single doses of solifenacin 10 mg // *Expert Opin. Drug Saf.* 2009. Vol. 8. № 6. P. 615–626.
 21. Wagg A., Compion G., Fahey A., Siddiqui E. Persistence with prescribed antimuscarinic therapy for overactive bladder: a UK experience // *BJU Int.* Vol. 110. № 11. P. 1767–1774.
 22. Oelke M., Bachmann A., Descazeaud A. et al. Guidelines on the management of male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO) / European Association of Urology, 2012 // www.uroweb.org/wp-content/uploads/12_Male_LUTS_LR-May-9th-2012.pdf.
 23. Chapple C., Herschorn S., Abrams P. et al. Tolterodine treatment improves storage symptoms suggestive of overactive bladder in men treated with alpha-blockers // *Eur. Urol.* 2009. Vol. 56. № 3. P. 534–541.
 24. Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г., Козырев С.В. Применение α -блокаторов и холинолитиков у больных доброкачественной гиперплазией простаты и гиперактивным мочевым пузырем // *Русский медицинский журнал*. 2007. Т. 15. № 12. С. 1016–1019.
 25. Saito H., Yamada T., Oshima H. et al. A comparative study of the efficacy and safety of tamsulosin hydrochloride (Harnal capsules) alone and combination of propiverine hydrochloride (BUP-4 tablets) in patients with prostatic hypertrophy associated with pollakiuria and/or urinary incontinence // *Jpn. J. Urol. Surg.* 1999. Vol. 12. P. 525–536.
 26. Athanasopoulos A., Gyftopoulos K., Giannitsas K. et al. Combination treatment with an alpha-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study // *J. Urol.* 2003. Vol. 169. № 6. P. 2253–2256.
 27. Lee K.S., Kim D.Y., Kim J.C. et al. Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin GITS in men with overactive bladder coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled, multicenter study // www.ics.org/Abstracts/Publish/42/000207.pdf.
 28. Lee K.S., Choo M.S., Kim D.Y. et al. Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled-release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder and coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study // *J. Urol.* 2005. Vol. 174. № 4. Pt. 1. P. 1334–1338.
 29. Kaplan S.A., Roehrborn C.G., Rovner E.S. et al. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial // *JAMA*. 2006. Vol. 296. № 19. P. 2319–2328.
 30. Kaplan S.A., McCammon K., Fincher R. et al. Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy to alpha-blocker treated men with residual urgency and frequency // *J. Urol.* 2009. Vol. 182. № 6. P. 2825–2830.
 31. Benner J.S., Nichol M.B., Rovner E.S. et al. Patient-reported reasons for discontinuing overactive bladder medication // *BJU Int.* 2010. Vol. 105. № 9. P. 1276–1282.
 32. Mirabegron (YM178) for the treatment of overactive bladder: Advisory Committee Briefing document. Food and Drug Administration, 2012.
 33. Barkin J., Folia C. Emerging therapies: what's new is old and what's old is new // *Can. J. Urol.* 2012. Vol. 19. Suppl. 1. P. 49–53.
 34. Betmiga™ (Mirabegron). Astellas Pharma Ltd, 2013.
 35. Takasu T., Ukai M., Sato S. et al. Effect of (R)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-4'-{2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl} acetanilide (YM178), a novel selective beta3-adrenoceptor agonist, on bladder function // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007. Vol. 321. № 2. P. 642–647.
 36. Tyagi P., Tyagi V., Chancellor M. Mirabegron: a safety review // *Expert Opin. Drug Saf.* 2011. Vol. 10. № 2. P. 287–294.
 37. Chapple C., Yamaguchi O., Ridder A. et al. Clinical proof of concept study (Blossom) shows novel b3-adrenoceptor agonist YM178 is effective and well tolerated in the treatment of symptoms of overactive bladder (abstract 674) // *Eur. Urol. Suppl.* 2008. Vol. 7. № 3. P. 239.
 38. Chapple C., Wyndaele J., van Kerrebroeck P. et al. Dose-ranging study of once-daily mirabegron (YM178), a novel selective 3-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder (OAB) // *Eur. Urol. Suppl.* 2010. Vol. 9. № 2. P. 249.
 39. Nitti V., Herschorn S., Auerbach S. et al. The selective [beta] 3-adrenoreceptor agonist mirabegron is effective and well tolerated in patients with overactive bladder syndrome // *J. Urol.* 2011. Vol. 185. № 4. P. e783–e784.
 40. Khullar V., Cambroneiro J., Angulo J. et al. Efficacy of mirabegron in patients with and without prior antimuscarinic therapy for overactive bladder (OAB): post-hoc analysis of a prospective, randomised European-Australian phase III trial // *Eur. Urol. Suppl.* 2012. Vol. 11. № 1. P. e684–e684a.

Урология



41. Chapple C., Kaplan S., Mitcheson D. et al. Randomised, double-blind, active-controlled phase III study to assess the long-term safety and efficacy of mirabegron in overactive bladder (OAB) // Eur. Urol. Suppl. 2012. Vol. 11. № 1. P. e683–e683a.
42. Chapple C.R., Kaplan S.A., Mitcheson D. et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in overactive bladder // Eur. Urol. 2013. Vol. 63. № 2. P. 296–305.
43. Khullar V., Amarenco G., Angulo J.C. et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial // Eur. Urol. 2013. Vol. 63. № 2. P. 283–295.
44. Tyagi P., Tyagi V., Chancellor M. et al. Mirabegron: a safety review // Expert Opin Drug Saf. 2011. Vol. 10. № 2. P. 287–294.
45. Гаджиева З.К. Уродинамические исследования в диагностике и лечении нарушений мочеиспускания: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009.
46. Мельников А.В. Послеоперационная острая задержка мочеиспускания: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002.
47. Тангриберганов М.Р. Особенности лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы в сочетании с клиническими симптомами гиперактивного мочевого пузыря: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012.
48. Пытель Ю.А., Воркунов И.Я. Исследование функции почек у больных аденомой предстательной железы радионуклидной ренографией // Урология и нефрология. 1965. № 6. С. 11–18.
49. Локишин К.Л., Тангриберганов М.Р., Гаджиева З.К. Современные возможности медикаментозной терапии при сохранении ирритативных симптомов после ТУР ДГПЖ // Эффективная фармакотерапия. Урология. 2012. № 1. С. 24–27.

About the Features of Choosing Drug Therapy in Obstructive Diseases of the Lower Urinary Tract

Z.K. Gadzhieva, Yu.G. Alyaev, A.Z. Vinarov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Zaida Kamaludinovna Gadzhieva, zgadzhieva@ooorou.ru

Introduction. In the majority of patients, impaired urination is caused by mechanical and functional factors. Whereas mechanical obstruction mainly results in obstruction-related symptoms, detrusor overactivity elicits storage symptoms.

Material and Methods. Several research studies performed at the Department of Urology I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, were aimed at diagnostics and treatment of various disorders of the lower urinary tract (LUT) in males. In the study 1, there were analyzed medical records from 270 patients with various obstructive LUT diseases. In the study 2, there were examined 37 patients with acute ischuria to investigate LUT functional state during acute ischuria. In the study 3, condition of 80 patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) with dominant irritative symptoms were assessed.

Results. In the study 1, it was found that 120 (58.25%) patients with obstructive LUT diseases had detrusor overactivity, 45 (21.85%) – low detrusor compliance, 30 (14.56%) – high detrusor compliance, and 11 (5.34%) – normal detrusor compliance. 64 urodynamics examinations were analyzed in patients after performing transurethral surgery due to obstructive LUT diseases with complicated post-operative period manifested by urine retention or large amount of residual urine. It was found that LUT functional state in 30 (46.9%) patients displayed detrusor overactivity, 19 (29.7%) – increased detrusor compliance, 15 (23.4%) – decreased detrusor compliance. After surgery, functional component of bladder outlet obstruction was remained in 12.5% patients.

In the study 2, all patients were found to have increased detrusor compliance during ischuria. Detrusor pressure was 1–3 (mean 2.6) cm H₂O, when bladder contained 500–1870 ml urine. Elevated pressure in the prostatic urethra had a 2.6–3.8 cm plateau shape that ranged from 63 to 166 cm H₂O.

In the study 3, patients with BPH having symptoms of overactive bladder received surgical treatment so that storage symptoms remained at significantly lower rate during pre-operative therapy with M-cholinoblocker vs. alpha-1-blockers (12.5 vs. 27.5%).

Conclusions. During the study, functional classification of bladder outlet obstruction reflecting both degree of impaired bladder functioning as well as degree of altered urodynamics in the upper urinary tract and kidney functional capacity was confirmed. Spastic contraction of smooth muscle in prostatic urethra combined with the lowered detrusor pressure underlies developing acute ischuria. Precise diagnostics of specifics and causes of impaired LUT functioning in such patients aids in choosing proper therapeutic strategy. Timely detection of urodynamics disorders primarily bladder outlet obstruction and detrusor overactivity in patients with BPH are of high practical importance, as functional results of surgical treatment may substantially deteriorate without taking this parameter into consideration.

Key words: bladder outlet obstruction, detrusor overactivity, overactive bladder, acute ischuria, M-cholinoblocker, alpha-1-blocker, beta-3-agonists



УЧЕБНЫЙ ПЛАН ЦИКЛОВ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ ВРАЧЕЙ-УРОЛОГОВ
НА КАФЕДРЕ УРОЛОГИИ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ
на 2017 год

Дата проведения	Наименование цикла
30.01–25.02	Поликлиническая урология. Лазерные технологии в урологии
27.02–25.03	Современная клиническая урология
03.04–29.04	Современная клиническая урология. Нейроурология и уродинамика
15.05–10.06	Эндоурология и лапароскопия
04.09–30.09	Современная клиническая урология
02.10–28.10	Клиническая андрология
30.10–25.11	Современная клиническая урология. Нейроурология и уродинамика
27.11–23.12	Эндоурология и лапароскопия

Для сотрудников бюджетных учреждений здравоохранения прохождение циклов бесплатно.

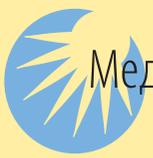
Все циклы являются сертификационными, по их окончании сдаётся экзамен с продлением действующего сертификата и выдачей свидетельства о повышении квалификации государственного образца.

Запись на циклы осуществляется по адресу:

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

Тел.: (812) 338-69-36, 8-921-956-36-72.

E-mail: urolog.kaf@mail.ru



Рак предстательной железы – от онкопрофилактики к эффективному лечению

Рак предстательной железы (РПЖ) – одно из самых распространенных онкологических заболеваний среди мужского населения большинства развитых стран. При этом, несмотря на достижения современной хирургии и фармакологии, заболеваемость РПЖ продолжает расти. В этой связи сегодня активно изучаются возможности использования в профилактике и лечении онкологических заболеваний веществ природного происхождения, обладающих способностью тормозить канцерогенез. Преимуществами применения препаратов, созданных на основе веществ природного происхождения, являются их множественная противоопухолевая активность и отсутствие токсичности. 6 августа 2016 г. на II Международном симпозиуме, посвященном РПЖ и прошедшем в рамках Всемирной конференции по борьбе с раком (PCS Global Cancer Conference 2nd International Prostate Cancer Symposium), состоялся круглый стол при поддержке компании «ИльмиксГрупп». В ходе мероприятия были рассмотрены современные подходы к профилактике и лечению РПЖ, представлены новые разработки в области таргетной лекарственной терапии онкологических заболеваний. Специалисты обменялись опытом применения противоопухолевых средств, созданных на основе веществ природного происхождения, обозначив перспективы их использования в онкоурологии.

Рак предстательной железы – от онкопрофилактики к эффективному лечению

Профессор, член-корреспондент Российской академии наук, д.б.н. Всеволод Иванович КИСЕЛЕВ (Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля) отметил, что за последние десять лет концепция канцерогенеза органов репродуктивной системы претерпела принципиальные изменения. Исходя из современных представлений, развитию злокачественных новообразований предшествуют многочисленные молекулярно-клеточные процессы – предвестники канцерогенеза, своевременное обнаружение и коррекция которых

могут значительно уменьшить заболеваемость и смертность больных.

Предстательная железа (ПЖ) – гормонзависимый орган, и развитие гиперпластических процессов в тканях простаты обусловлено прежде всего нарушением гормонального баланса, а следовательно, лечение таких заболеваний в первую очередь предполагает воздействие на гормональную составляющую. Жизнеспособность клеток ПЖ определяется активностью андрогенового рецептора. Известно, что на начальном этапе андроген-депривационной терапии происходит эффективное подав-

ление опухолевого роста в тканях ПЖ. Однако подобное воздействие на клетки ПЖ и подавление в них андрогензависимой пролиферации приводит к возникновению селективного преимущества андрогеннезависимых механизмов клеточного роста и адаптивному аномальному изменению функций андрогеновых рецепторов. В результате этого гормонзависимые ткани ПЖ перерождаются в гормоннезависимые (гормонрезистентные), то есть становятся невосприимчивыми к дальнейшей гормональной терапии. Как следствие, у большинства пациентов в дальнейшем неизбежно развиваются прогрессирующий кастрационно-резистентный рак предстательной железы (РПЖ) и метастатическая болезнь.



Данные масштабного исследования с участием 19 тыс. мужчин в возрасте старше 55 лет подтвердили эффективность гормональной блокады при пролиферативных заболеваниях ПЖ¹. Длительный, в течение семи лет, прием ингибитора 5-альфа-редуктазы (финастерид) тормозил развитие и прогрессирование гиперпластических процессов в ПЖ и снижал частоту развития РПЖ по сравнению с плацебо. Однако впоследствии у этой группы пациентов в два раза чаще по сравнению с контрольной группой развивался РПЖ. И это была рефрактерная опухоль, обладающая высокой степенью агрессивности, которая не поддавалась лечению гормонами.

Лечение рефрактерного РПЖ – серьезная проблема современной онкоурологии. Среди молекулярных механизмов развития рефрактерного рака простаты можно выделить следующие феномены:

- «незаконный путь активации андрогеновых рецепторов» – лиганднезависимая перекрестная активация андрогеновых рецепторов инсулиноподобным фактором роста 1, HER2/neu, фактором роста кератиноцитов, эпидермальным фактором роста, интерлейкином 6, онкостатином М и др.;
- гиперчувствительность к низким концентрациям андрогенов, обусловленная амплификацией гена андрогенового рецептора;
- «рецепторный промискуитет» – активация андрогеновых рецепторов антиандрогенами, обусловленная мутациями генов.

Накопленный к настоящему моменту объем научных и практических данных позволяет с уверенностью заключить, что

фармакологические возможности торможения опухолевого роста в ПЖ путем блокады андрогенной стимуляции как на уровне отделов центральной нервной системы посредством регуляции продукции половых гормонов при использовании агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, так и напрямую путем блокирования синтеза андрогенов в половых железах с помощью финастерид и других антиандрогенных препаратов практически исчерпаны. Адекватная коррекция пролиферативных заболеваний ПЖ должна затрагивать не только андрогензависимый механизм развития заболевания, но и остальные звенья патогенеза.

Далее профессор В.И. Киселев рассказал о веществах природного происхождения, воздействующих одновременно на широкий спектр процессов канцерогенеза. Два наиболее известных вещества, которые продемонстрировали доказанную множественную противоопухолевую активность, – индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат входят в состав средств Индигал® и Индигалплюс®. Индигал® и Индигалплюс® производятся по стандартам GMP и имеют фармацевтический стандарт качества, что гарантирует чистоту ингредиентов, высокую стабильность, длительный срок хранения, а также воспроизводимость лечебных эффектов их активных компонентов, описанных в литературе.

Индол-3-карбинол и его основной продукт метаболизма – 3,3'-дииндолилметан (ДИМ) в ряде источников называют «терапевтическим чудом». Эти вещества подавляют воспаление, патологическую пролиферацию, вызывают апоптоз трансформированных

клеток, тормозят ангиогенез, гасят окислительный стресс². Важно подчеркнуть, что метаболит индол-3-карбинола ДИМ является антагонистом андрогеновых рецепторов. ДИМ конкурирует с дигидротестостероном за связывание с рецепторами. Комплекс «ДИМ – андрогеновый рецептор» не активен. В отличие от комплекса с дигидротестостероном он не переносит в клеточное ядро и не запускает гиперэкспрессию генов, ответственных за пролиферацию. Вторым компонентом комплексов Индигал® и Индигалплюс® – эпигаллокатехин-3-галлат обладает выраженными противовоспалительными, антиоксидантными, а также антиангиогенными свойствами, что также обуславливает его онкопрофилактическое действие.

В основе современных представлений о канцерогенезе лежит концепция опухолевых стволовых клеток. Данные исследований показали, что индол-3-карбинол, ДИМ³ и эпигаллокатехин-3-галлат являются специфическими ингибиторами опухолевых стволовых клеток.

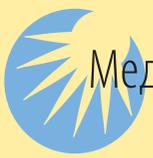
Кроме того, индол-3-карбинол, его активный метаболит ДИМ, а также флавоноид эпигаллокатехин-3-галлат обладают удивительным набором эпигенетических свойств и эффективно корректируют аномальные эпигенетические изменения, которые лежат в основе канцерогенеза и опухолевой прогрессии. Данные вещества подавляют активность ферментов гистондеацетилазы и ДНК-метилтрансферазы. Деацетилирование гистонов хроматина и метилирование промоторных регуляторных участков генов приводят к эпигенетическому «умолчанию»

Урология

¹ Thompson I.M., Goodman P.J., Tangen C.M. et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 349. № 3. P. 215–224.

² Maruthanila V.L., Poornima J., Mirunalini S. Attenuation of carcinogenesis and the mechanism underlying by the influence of indole-3-carbinol and its metabolite 3,3'-diindolylmethane: a therapeutic marvel // Adv. Pharmacol. Sci. 2014. Vol. 2014. ID 832161.

³ Semov A., Iourtchenko L., Liu L.F. et al. Diindolylmethane (DIM) selectively inhibits cancer stem cells // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2012. Vol. 424. № 1. P. 45–51.



II Международный симпозиум, посвященный раку предстательной железы

УРОЛОГИЯ

и выключению их из работы. В настоящее время эти механизмы эпигенетического регулирования встречаются во всех видах злокачественных опухолей и обуславливают один из важнейших способов блокады генов противоопухолевой защиты.

Применение средств Индигал® и Индигалплюс® способствует восстановлению активности эпигенетически «молчащих» генов опухолевой защиты, а также препятствует пополнению пула опухолевых стволовых клеток, в том числе гормонрезистентных, блокируя эмбриональные сигнальные пути.

Как уже было сказано ранее, ДИМ можно считать во всех отношениях идеальной молекулой для торможения неопластических процессов в ПЖ и профилактики РПЖ. ДИМ обладает множественной противоопухолевой активностью, воздействует как на андрогензависимые, так и на андрогеннезависимые механизмы клеточной пролиферации, при этом у него нет ингибирующей активности по отношению к нормальным клеткам простаты. Единственный недостаток ДИМ – низкая биодоступность в тканях-мишенях, обусловленная низкой

растворимостью данного вещества в биологических жидкостях, ограниченной способностью проникать через барьерные мембраны, связыванием с белками плазмы крови и неспецифическими взаимодействиями в кровотоке⁴.

С учетом сказанного выше была создана лекарственная форма ДИМ с высокой биодоступностью, способная обеспечить доставку активного вещества в ткань-мишень и гарантировать его необходимую терапевтическую концентрацию. На начальном этапе была разработана и зарегистрирована лекарственная субстанция ДИМ, отличающаяся высокой фармакологической активностью, химической чистотой и стабильностью при хранении. А затем на ее основе разработана уникальная технология получения жидкой формуляции высокобиодоступного ДИМ с использованием масляного носителя, получившего название лекарственный препарат Инфемин®. Лекарственный препарат Инфемин® представляет собой маслоразбавленные твердые желатиновые капсулы, содержащие 50/100/150 мг ДИМ (50%) в качестве активного вещества, носитель

из рыбьего жира (2,5–3,5%) и полисорбат.

К настоящему моменту успешно проведены I и II фазы рандомизированных плацебоконтролируемых клинических испытаний данного препарата. Результаты исследований показали, что Инфемин® является эффективным терапевтическим средством для лечения пролиферативных и предраковых процессов репродуктивной системы благодаря мультитаргетной активности ДИМ. Новое средство отличают отсутствие токсичности и серьезных побочных эффектов, десятикратно повышенная биологическая доступность, избирательное ингибирование опухолевых стволовых клеток и специфическая эпигенетическая активность. Получены убедительные данные по снижению частоты обнаружения очагов опухолевой прогрессии у пациентов с простатической интраэпителиальной неоплазией (ПИН) высокой степени.

В заключение профессор В.И. Киселев выразил надежду, что в скором будущем это лекарственное средство появится на фармацевтическом рынке и будет успешно применяться при лечении ПИН и профилактики РПЖ.

Роль нутрицевтиков в профилактике и лечении рака

Заслуженный профессор отдела онкологии и патологии Государственного университета Уэйна (США) Фазлул САРКАР (Fazlul Sarkar) посвятил свой доклад современным методам профилактики онкологических заболеваний, а затем коснулся более узкой темы – лечения и химиопрофилактики РПЖ.

Известно, что в развитии рака задействованы различные молекулярные механизмы, поэтому для повышения эффективности химиотерапевтического лечения врачи часто назначают различные комбинации противоопухолевых

средств одновременно. Однако на практике чем больше пациент принимает лекарственных препаратов, тем сильнее их суммарное токсическое воздействие на организм. Поэтому сегодня перед исследователями и клиницистами стоит задача поиска веществ, способных оказывать противоопухолевый эффект, воздействуя на максимальное количество механизмов малигнизации, не вызывая при этом резистентности и не повышая уровень токсичности даже при длительном применении. Важное место среди таких веществ занимают нутрицевти-

ки – биологически активные вещества природного происхождения. Нутрицевтики могут быть полезны как для недопущения развития малигнизации опухоли, так и для замедления прогрессии онкологического заболевания.

«Одна из самых актуальных задач в лечении злокачественных опухолей, – подчеркнул профессор Ф. Саркар, – предотвращение опухолевой резистентности, которая повышает риск смерти больного». В первую очередь необходимо говорить о резистентности *de novo*, то есть превращении ракового фенотипа, который до этого был чувствителен к терапии, в его резистентную форму. В этом процессе одной из основных ми-

⁴ Banerjee S., Kong D., Wang Z. et al. Attenuation of multi-targeted proliferation-linked signaling by 3,3'-diindolylmethane (DIM): from bench to clinic // Mutat. Res. 2011. Vol. 728. № 1–2. P. 47–66.



шеней для противоопухолевых веществ природного происхождения могут стать молекулы микроРНК, играющие важную роль в канцерогенезе и развитии резистентности к проводимой противоопухолевой терапии. МикроРНК представляют собой особый класс коротких (19–25 нуклеотидов) некодирующих одноцепочечных молекул РНК, способных связываться с частично комплементарными сайтами в 3'-нетранслируемых участках целевой молекулы матричной РНК. Дефектная комплементарность между микроРНК и матричной РНК приводит к ингибированию трансляции и синтеза функциональных белков или к деградации матричной РНК.

Такие природные агенты, как индол-3-карбинол, ДИМ, изофлавоны, флавоноид эпигаллокатехин-3-галлат, куркумин, влияют на экспрессию микроРНК, приводя к реактивации генов, являющихся опухолевыми супрессорами⁵. Таким образом, препараты, содержащие вещества природного происхождения, способны замедлять размножение злокачественных клеток и, как следствие, рост самих опухолей, не вызывая развитие опухолевой резистентности.

Наиболее известным веществом природного происхождения, характеризующимся отсутствием токсичности и множественной противоопухолевой активностью, является индол-3-карбинол. В природе он содержится в большом количестве в овощах семейства крестоцветных (белокочанной, цветной, брюссельской капусте, брокколи). В кислой среде желудка индол-3-карбинол превращается

в свою димерную форму – ДИМ. Как уже было сказано ранее, ДИМ действует даже более активно, чем индол-3-карбинол.

Докладчик привел данные исследования, в котором оценивали эффективность противоопухолевого действия ДИМ на модели опухолевых клеток РПЖ линии РС3. Были сформированы четыре экспериментальные группы: контрольная группа (опухолевые клетки), опухолевые клетки + 1 нМ доцетаксел, опухолевые клетки + 50 мкМ BR-DIM (ДИМ с 1,5–2-кратно повышенной биодоступностью, BioResponse, LLC, Boulder, CO, США) и группа опухолевые клетки + 1 нМ доцетаксел + 50 мкМ BR-DIM. Анализ результатов эксперимента продемонстрировал наибольшую противоопухолевую активность в группе комбинированного действия – традиционно противоопухолевого цитостатика и ДИМ.

Природные противораковые агенты всегда были предметом исследований, посвященных поиску новых методов и подходов к лечению и профилактике онкологических заболеваний.

Докладчик привел результаты зарубежного клинического исследования (I и II фазы), цель которого состояла в оценке профиля токсичности, определении уровня активного вещества в сыворотке крови и качества жизни пациентов с кастрационно-резистентным метастатическим РПЖ на фоне терапии BR-DIM при приеме максимальной терапевтической дозы данного фармацевтического агента.

По результатам исследования I фазы, дозировка препарата ДИМ, которая не приводила к по-

вышению токсичности, составила 225 мг два раза в сутки⁶. В ходе исследования II фазы была определена концентрация препарата в плазме, а также подтверждены его доставка в ткани-мишени и положительное противоопухолевое действие, которое детектировалось с помощью специальных молекулярных маркеров. При этом пациентам с локализованным РПЖ назначали пероральный прием BR-DIM в дозе 225 мг два раза в сутки в течение 14 дней. Результаты исследования II фазы показали, что в случае РПЖ потеря микроРНК let-7 приводила к повышению уровня экспрессии маркерного белка EZH2. Данный процесс сопровождался повышением в тканях простаты уровня опухолевых стволовых клеток, активность которых эффективно подавлялась ДИМ⁷. В итоге было установлено, что назначение пациентам с РПЖ препарата ДИМ с повышенной биодоступностью приводит к стабильному снижению экспрессии андрогеновых рецепторов и уровня ПСА. При этом данный препарат демонстрировал отсутствие токсического воздействия на организм и хорошо переносился пациентами⁸.

В заключение профессор Ф. Саркар подчеркнул, что микроРНК, участвующие в регуляции экспрессии генов, модулируют активность андрогеновых рецепторов, которые играют важную роль в патогенезе РПЖ. Поэтому современным эффективным методом снижения активности андрогеновых рецепторов, особенно при кастрационно-резистентном РПЖ, является лечебный подход, основанный на регуляции микроРНК.

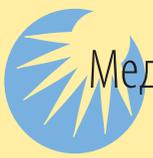
Урология

⁵ Bao B., Li Y., Ahmad A., Sarkar F.H. et al. Targeting CSC-related miRNAs for cancer therapy by natural agents // Curr. Drug Targets. 2012. Vol. 13. № 14. P. 1858–1868.

⁶ Heath E.I., Heilbrun L.K., Li J. et al. A phase I dose-escalation study of oral BR-DIM (BioResponse 3,3'-Diindolylmethane) in castrate-resistant, non-metastatic prostate cancer // Am. J. Transl. Res. 2010. Vol. 2. № 4. P. 402–411.

⁷ Kong D., Heath E., Chen W. et al. Loss of let-7 up-regulates EZH2 in prostate cancer consistent with the acquisition of cancer stem cell signatures that are attenuated by BR-DIM // PLoS One. 2012. Vol. 7. № 3. ID e33729.

⁸ Hwang C., Sethi S., Heilbrun L.K. et al. Anti-androgenic activity of absorption-enhanced 3,3'-diindolylmethane in prostatectomy patients // Am. J. Transl. Res. 2016. Vol. 8. № 1. P. 166–176.



II Международный симпозиум, посвященный раку предстательной железы

Индигалплюс® и Инфемин® – от БАД к лекарству. Результаты клинических исследований

С момента регистрации средств Индигал® и Индигалплюс® в России и за рубежом проведены различные клинические исследования, посвященные изучению эффективности данных средств у пациентов с заболеваниями ПЖ. Результаты некоторых из них представил первый заместитель директора НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина (филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России) по лечебной и научной работе, к.м.н. Андрей Владимирович СИВКОВ. Докладчик подробно проанализировал результаты проведенного под его руководством открытого многоцентрового исследования эффективности и безопасности терапии левофлоксацином и тамсулозином по сравнению с терапией левофлоксацином и тамсулозином в комбинации со средством Индигалплюс® у мужчин с хроническим бактериальным простатитом (категория II по классификации Национального института здоровья США) и хроническим абактериальным простатитом/синдромом хронической тазовой боли (категория IIIA)⁹. В данное исследование было включено 120 пациентов с хроническим простатитом в возрасте 18–60 лет с объемом остаточной мочи (V_{res}) менее 150 мл, которые были разделены на четыре группы по 30 человек. В первую и вторую группы вошли пациенты с хроническим бактериальным простатитом. Первая группа получала левофлоксацин в дозе 500 мг/сут в течение месяца в комбинации со средством Индигалплюс® по две капсулы два раза в сутки в течение трех месяцев. Больные второй группы получали только левофлоксацин (500 мг/сут) на протяжении одного месяца с последующим динамическим наблюдением. В третью и четвертую группы вошли пациенты с хроническим простатитом IIIA.

Третья группа получала тамсулозин (0,4 мг/сут) в комбинации с комплексом Индигалплюс® по две капсулы два раза в сутки в течение трех месяцев, четвертая группа получала монотерапию тамсулозином в дозе 0,4 мг/сут в течение трех месяцев. Эффективность терапии оценивали в ходе визитов через 30, 90 и 180 дней от начала лечения. Главным критерием эффективности терапии было улучшение к концу лечения не менее чем на 20% уродинамических показателей: максимальной скорости потока мочи (Q_{max}) и средней скорости потока мочи (Q_{ave}). Эффективность терапии оценивалась также по Международной шкале оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы (International Prostate Symptom Score – IPSS), индексу качества жизни (Quality of Life – QoL), шкале симптомов хронического простатита по версии Национального института здоровья США (National Institute of Health Chronic Prostatitis Symptom Index – NIH-CPSI). Дополнительными критериями положительного ответа на лечение были интенсивность обструктивной и ирритативной симптоматики, состояние сексуальной функции, а также сравнение сроков наступления и полноты бактериологической санации секрета простаты. Анализ полученных данных показал выраженные преимущества комбинированной терапии хронического простатита с применением средства Индигалплюс® по сравнению с монотерапией левофлоксацином и тамсулозином.

Учитывая, что хронический простатит рассматривается как симптоматическое заболевание, принципиально важным моментом является динамика его симптомов, наблюдаемая во время лечения.

У пациентов первой группы, получавших комбинацию Индигалплюс® с левофлоксацином, отмечалась

выраженная положительная динамика как индекса IPSS, так и показателей по шкале NIH-CPSI. Кроме того, в первой группе статистически достоверно улучшился показатель качества жизни. Во второй группе среди пациентов, получающих монотерапию левофлоксацином, было также выявлено достоверное изменение этих показателей, однако оно было выражено в существенно меньшей степени, чем в группе комбинированной терапии. В группах пациентов с хроническим простатитом категории IIIA, принимавших Индигалплюс®, было также отмечено достоверное уменьшение баллов по шкале IPSS и по шкале NIH-CPSI. В ходе данного исследования был достигнут положительный ответ на лечение пациентов с простатитом категории II и IIIA, определяемый по улучшению параметров мочеиспускания.

К моменту завершения курса лечения прирост показателей Q_{max} и Q_{ave} более чем на 20% наблюдался на фоне комбинированной терапии у 66% пациентов, принимавших Индигалплюс® с левофлоксацином, и у 43% в группе пациентов, получавших Индигалплюс® и тамсулозин. Получены достоверные различия по сравнению с контрольными группами. На фоне комбинированной терапии к четвертому визиту у пациентов с хроническим бактериальным простатитом показатель Q_{max} увеличился на 24,6%, а показатель V_{res} уменьшился на 45,8%. У пациентов с хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли данные показатели составили 22,5 и 70,7% соответственно.

Кроме того, были обнаружены достоверные положительные изменения, касающиеся санации ПЖ. В первой группе (Индигалплюс® + левофлоксацин) санация ПЖ наступила в 96,7%, а во второй группе (левофлоксацин) – в 80,6% случаев.

Таким образом, на фоне применения комплекса Индигалплюс® у пациентов с хроническим простатитом категории II и IIIA статистически зна-

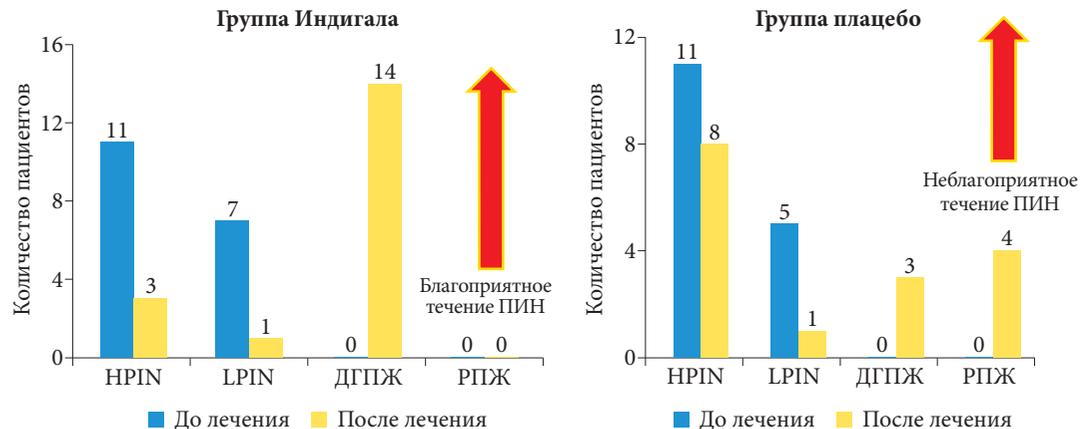
⁹ Статья будет опубликована в журнале «Экспериментальная и клиническая урология». 2016. № 3.



чимо улучшились уродинамические показатели и качество жизни, уменьшились объем остаточной мочи и объем ПЖ. У пациентов с хроническим бактериальным простатитом прием комплекса Индигалплюс® способствовал более полной и быстрой санации секрета ПЖ. Побочных эффектов на фоне данной терапии не возникло.

Далее А.В. Сивков представил результаты исследования эффективности комплекса Индигал® при лечении ПИН, которое было проведено также под его руководством, но несколькими годами ранее. Докладчик напомнил, что в состав комплекса Индигал® входят активные компоненты индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат, которые являются уникальными противоопухолевыми соединениями, эффективными в отношении большого числа опухолей эпителиального происхождения. Экспериментально и клинически обоснована способность данных веществ осуществлять множественное блокирование молекулярных механизмов, стимулирующих патологическую клеточную пролиферацию и последующий канцерогенез. А.В. Сивков отметил, что актуальность данного исследования подтверждается многочисленными зарубежными публикациями, доказывающими высокую эффективность веществ природного происхождения в профилактике злокачественных опухолей.

Эпигаллокатехин-3-галлат – это флавоноид, содержащийся в зеленом чае. М. Vrausl и соавт. установили, что прием катехинов зеленого чая (600 мг/сут) на протяжении 12 месяцев достоверно снижает заболеваемость РПЖ¹⁰. Частота выявления РПЖ в основной (прием катехинов зеленого чая) и контрольной (плацебо) группах достоверно различалась: 6,7 и 36,7% соответственно.



Примечание. HPIN – простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени; LPIN – простатическая интраэпителиальная неоплазия низкой степени.

Рисунок. Изменение состава групп пациентов до и после лечения в зависимости от морфологической структуры тканей

А.В. Сивков представил результаты многоцентрового исследования эффективности комплекса Индигал® с участием 34 пациентов в возрасте старше 50 лет с морфологически подтвержденным диагнозом доброкачественной гиперплазии предстательной железы и ПИН¹¹. В основной группе 18 пациентов получали Индигал® по две капсулы два раза в день. Контрольную группу составили 16 пациентов, которые получали плацебо. После шести месяцев всем пациентам была сделана контрольная биопсия ПЖ. В группе Индигала не удалось обнаружить ПИН у 78% пациентов, в то время как в группе плацебо у 25% пациентов был выявлен РПЖ. В основной группе существенное улучшение по клинико-морфологическим параметрам было достигнуто у десяти, улучшение – у четырех, стабильное течение – у двух пациентов. Случаев ухудшения состояния в группе пациентов, получавших Индигал®, отмечено не было. В контрольной группе было зафиксировано стабильное течение ПИН у восьми пациентов,

ухудшение – у трех и значительное ухудшение – у двух пациентов (рисунок). Анализ динамики иммуногистохимических показателей (содержание инсулиноподобного и эпидермального факторов роста и трансформирующего фактора роста бета) подтвердил наличие антипролиферативного эффекта комплекса Индигал®. Авторами исследования были сделаны выводы о том, что комплекс Индигал® оказывает антипролиферативное действие, способствует снижению частоты развития РПЖ и позволяет достичь регрессии ПИН, не вызывая при этом выраженных побочных эффектов.

В настоящее время продолжается двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное многоцентровое клиническое исследование II фазы по изучению применения нового лекарственного препарата Инфемин®, произведенного на основе ДИМ, у пациентов с ПИН. В исследовании принимает участие 18 исследовательских центров Российской Федерации¹². Предварительные ре-

¹⁰ Brausi M., Rizzi F., Bettuzzi S. Chemoprevention of human prostate cancer by green tea catechins: two years later. A follow-up update // Eur. Urol. 2008. Vol. 54. № 2. P. 472–473.

¹¹ Аноплихин О.И., Сивков А.В., Кудрявцев Ю.В. и др. Применение индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата при простатической интраэпителиальной неоплазии для профилактики рака предстательной железы // Эффективная фармакотерапия. Урология. 2009. № 3. С. 40–45.

¹² Paltsev M., Kiselev V., Drukh V. et al. First results of the double-blind randomized placebo-controlled multicenter clinical trial of DIM-based therapy designed as personalized approach to reverse prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) // EPMA J. 2016. Vol. 7. ID 5.



II Международный симпозиум, посвященный раку предстательной железы

зультаты опубликованы в зарубежной и отечественной литературе. В исследование было включено 148 пациентов, из них 120 пациентов были рандомизированы в группу активной терапии (Инфемин® 900 мг/сут в течение 12 месяцев) и группу плацебо. Эффективность лечения оценивается на основании динамики морфологического индекса к моменту окончания терапии (статистически значимое снижение по сравнению с плацебо). Морфологический индекс определяется по данным гистологического исследования биоптатов ПЖ. В качестве дополнительных критериев эффективности используются: доля пациентов с сохраняющейся ПИН через 12 месяцев после начала терапии, доля пациентов с РПЖ через 12 месяцев терапии, размер ПЖ, показатели уродинамики и изменения качества жизни пациентов после трех, шести, девяти и 12 месяцев от начала приема. К настоящему моменту проанализированы результаты лечения

11 пациентов основной группы и десяти пациентов контрольной группы. Это мужчины в возрасте 52–78 лет с гистологически подтвержденным диагнозом ПИН высокой степени. Исходно все пациенты имели $V_{res} \leq 150$ мл, уровень ПСА ≤ 10 нг/мл, $Q_{max} \geq 5$ мл/с. Через 12 месяцев приема препарата Инфемин® было показано достоверное снижение морфологического индекса, отражающего степень прогрессии неоплазии, у пациентов основной группы по сравнению с контрольной группой. У пациентов контрольной группы морфологический индекс, напротив, возрастал (0,04 против 0,58 соответственно, $p = 0,008$). Это свидетельствует о выраженном антипролиферативном эффекте препарата Инфемин®. Кроме того, у 45,5% пациентов основной группы наблюдался регресс ПИН. В группе плацебо регресс ПИН не отмечался ни у одного пациента. В основной группе была также выявлена положительная динамика

уродинамических показателей, показателей качества жизни, индекса сексуальной функции, размера ПЖ, а также показателей симптоматики по шкале IPSS. Однако все эти изменения не были статистически достоверны, что, вероятно, обусловлено недостаточным объемом анализируемой на данный момент выборки пациентов. Однако уже сейчас можно с уверенностью заключить, что лекарственный препарат Инфемин® является перспективным средством терапии предраковых состояний ПЖ. Исследователи сделали вывод о том, что можно ожидать положительного эффекта при его применении у пациентов с ПИН высокой степени. Заканчивая свое выступление, А.В. Сивков резюмировал, что Индигал®, Индигалплюс® и Инфемин® являются перспективными средствами профилактики и лечения заболеваний ПЖ, что подтверждают результаты клинических исследований.

Заключение

Компания «ИльмиксГрупп» на базе масштабных научных медицинских исследований занимается разработкой оригинальных препаратов, предназначенных для лечения и профилактики пролиферативных заболеваний репродуктивной системы. Лекарственные препараты и биологически активные добавки производятся на современном высокотехнологичном оборудовании со строгим контролем качества на всех стадиях получения продукта. С 2007 г. в практической медицине применяется средство Индигал® (индол-3-карбинол + эпигаллокатехин-3-галлат), предназначенное для торможения опухолевой трансформации клеток у больных с ПИН, а также для профилактики РПЖ. В 2011 г. зарегистрирован комплекс Индигалплюс®. В его состав помимо индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата входит экстракт плодов пальмы *Serenoa*

repens, который много лет применяется в урологической практике. Экстракт плодов пальмы *Serenoa repens* обладает противовоспалительным и противоотечным действием и традиционно используется в комплексной терапии хронического простатита. Индигалплюс® используют в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы и хронического простатита, а также для профилактики развития и прогрессии РПЖ. В комплексной терапии пациентов с воспалительными заболеваниями ПЖ Индигалплюс® приводит к улучшению уродинамических показателей, снижению выраженности симптомов хронического простатита, бактериальной обсемененности и содержания лейкоцитов. Благодаря уникальным свойствам компонентов он оказывает антипролиферативное и антиоксидантное действие. В соответствии с результатами проведенных

доклинических и клинических исследований Индигалплюс® характеризуется отсутствием токсичности и хорошо переносится больными. В 2018 г. планируется регистрация не имеющего мировых аналогов, нового перспективного лекарственного средства Инфемин®. В состав препарата Инфемин®, который производится на основе современного технологического решения, входит высокобиодоступный ДИМ, обладающий мощным антипролиферативным и противовоспалительным эффектом. Согласно предварительным данным, при применении препарата Инфемин® у пациентов с ПИН высокой степени отмечается снижение частоты обнаружения очагов ПИН высокой степени, улучшение уродинамических показателей и показателей качества жизни. Предполагается, что данное средство будет эффективно в лечении и профилактике предраковых заболеваний, а также комплексном лечении воспалительных заболеваний ПЖ. 🌐

Подготовила А. Горчакова

ИндигалПлюс® – простатит минус!

~~ПРОСТАТИТ~~



ИндигалПлюс® в комплексной терапии хронического простатита способствует^{1,2}:

- Уменьшению боли и нарушений мочеиспускания
- Уменьшению объема простаты
- Санации секрета простаты
- Сохранению сексуальной функции

1. Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Ноздрачев Н.А. Экспериментальная и клиническая урология. /-2015. -№4. С.74-6

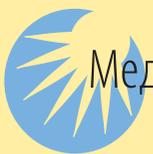
2. Кульчавеня Е.В., Каприн А.Д., Коган М.И. и соавт. Эффективная фармакотерапия в урологии. /-2011. -№43. С.10-17



ИЛЬМИКС ГРУПП
НАЦИОНАЛЬНАЯ КОМПАНИЯ

Телефон горячей линии 8-800-555-8-800
ЗАО «ИльмиксГрупп»
121248 г. Москва, Кутузовский пр-т, д. 12, стр. 2
Тел.: +7 (495) 721-20-58

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



Заместительная терапия тестостероном в урологической практике

Тестостерон является основным половым гормоном, определяющим функционирование мужского организма, поэтому его дефицит может послужить причиной целого ряда заболеваний у мужчин. Какие действенные методы лечения способна предложить современная медицина и как грамотно подобрать терапию больным гипогонадизмом с эректильной дисфункцией и метаболическим синдромом, обсуждалось на научном симпозиуме, прошедшем в рамках XVI конгресса Российского общества урологов.



Профессор,
д.м.н. С.И. Гаидов

Тестостерон – важнейший из мужских половых гормонов. Его удалось выделить и синтезировать еще в 1935 г. Заведующий кафедрой урологии и андрологии НЦАГиП им. В.И. Кулакова, профессор, д.м.н. Сафар Исраилович ГАМИДОВ рассмотрел основные функции тестостерона.

Научные и практические аспекты диагностики и лечения эректильной дисфункции у пациентов с гипогонадизмом

Андрогены играют важнейшую роль в обеспечении сексуальной функции, снижение которой напрямую связано с низким уровнем тестостерона. Частота гипогонадизма у мужчин с эректильной дисфункцией (ЭД) составляет 37%. По данным экспериментальных исследований, отсутствие тестостерона в организме влияло на все структурные компоненты, обеспечивающие нормальную эрекцию у мужских особей. При андрогенной депривации у животных возникали фиброзные изменения в кавернозной ткани, которые исчезали после терапии тестостероном¹. При кастрации у кроликов под белочными оболочками формировались жировые отложения, обеспечивающие развитие веноокклюзивного механизма².

Z.J. Shen и соавт. показали, что деструктивные изменения белочной оболочки полового члена у животных также вели к снижению эрекции³. И периферические иннервации полового члена, и центральный механизм регуляции эрекции в спинном мозге, коре головного мозга тоже зависят от уровня тестостерона. Эксперименты на животных продемонстрировали участие андрогенов в регуляции сосудистого тонуса. Снижение уровня тестостерона приводило к уменьшению экспрессии нейрональной и эпителиальной NO-синтазы, которая обеспечивает постоянный приток крови к кавернозным телам. При низком уровне тестостерона снижается экспрессия фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5), что заведомо означает низкую чувст-

¹ Traish A.M., Park K., Dhir V. et al. Effects of castration and androgen replacement on erectile function in a rabbit model // Endocrinology. 1999. Vol. 140. № 4. P. 1861–1868.

² Traish A.M., Toselli P., Jeong S.J., Kim N.N. Adipocyte accumulation in penile corpus cavernosum of the orchietomized rabbit: a potential mechanism for veno-occlusive dysfunction in androgen deficiency // J. Androl. 2005. Vol. 26. № 2. P. 242–248.

³ Shen Z.J., Zhou X.L., Lu Y.L., Chen Z.D. Effect of androgen deprivation on penile ultrastructure // Asian J. Androl. 2003. Vol. 5. № 1. P. 33–36.



вительность тканей к ингибиторам ФДЭ-5.

О связи тестостерона и ЭД свидетельствуют результаты клинических исследований. Роль тестостерона в физиологии эрекции подтверждается следующими фактами:

- кастрация связана со снижением сексуального интереса и эректильной функции;
- антиандрогены приводят к эректильной дисфункции;
- терапия андрогенами улучшает сексуальную функцию у мужчин с гипогонадизмом.

Почему у некоторых мужчин с низким уровнем андрогенов эректильная функция не нарушена? Профессор С.И. Гамидов пояснил, что андрогензависимые ткани имеют разную чувствительность к циркулирующему в крови тестостерону, где ключевую роль играет полиморфизм андрогеновых рецепторов. Кроме тестостерона в организме есть и другие андрогены, связанные с эректильной функцией (дигидротестостерон, андрогены надпочечников). Если активность андрогеновых рецепторов высока, то они будут реагировать даже на минимальное количество тестостерона. Таким образом, низкий уровень тестостерона может не сопровождаться клиническими признаками гипогонадизма.

Гипогонадизм представляет собой клиничко-лабораторный симптомокомплекс, поэтому установить диагноз можно только на основе сочетания у больного клинических и лабораторных признаков заболевания. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (European Association

of Urology) 2015 г., оценка гонадного статуса включена в обязательное обследование пациента с ЭД⁴. Помимо определения уровня тестостерона отслеживаются и другие параметры: либидо, частота ночных эреций, объем простаты и семенной жидкости, уровень утренней концентрации тестостерона, лютеинизирующего гормона, употребление алкоголя и лекарственных средств, данные анкеты и структурированных опросников.

Пациентам с ЭД и гипогонадизмом в качестве стартовой терапии рекомендуется назначать андрогены или ингибиторы ФДЭ-5. Следует отметить, что заместительная терапия тестостероном (ЗТТ) обладает протективным влиянием в отношении метаболического синдрома, замедляя прогрессирование его компонентов – сахарного диабета, дислипидемии, ожирения. Однако, как указано во многих международных документах, пока преждевременно рекомендовать тестостерон для лечения метаболического синдрома или сахарного диабета в отсутствие лабораторного подтверждения и клинических признаков гипогонадизма.

По данным метаанализа данных 17 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, ЗТТ способна значительно улучшить либидо и эректильную функцию у мужчин с начальным уровнем тестостерона менее 7 нмоль/л, но при этом неэффективна при уровне выше 12 нмоль/л⁵. Таким образом, ЗТТ будет эффективна только при установленном дефиците тестостерона и наличии симптоматики гипогонадизма.

ЗТТ способна значительно улучшить либидо и эректильную функцию у мужчин с уровнем тестостерона менее 7 нмоль/л. Назначение ЗТТ нецелесообразно, если уровень тестостерона выше 12 нмоль/л. Иначе говоря, ЗТТ будет эффективна только при установленном дефиците тестостерона и наличии симптоматики гипогонадизма

Лечение больных ЭД и гипогонадизмом проводится длительно, поскольку процесс восстановления структур и тканей полового члена идет медленно. Достоверное увеличение показателей эректильной функции отмечается через 24 недели монотерапии тестостероном⁶.

Монотерапия ингибиторами ФДЭ-5 недостаточно эффективна у больных ЭД с гипогонадизмом – 30–35% пациентов с ЭД не реагируют на прием ингибиторов ФДЭ-5, что некоторые авторы связывают с андрогендефицитом. В целом, на фоне монотерапии тестостероном или ингибиторами ФДЭ-5 улучшение эректильной функции отмечается в среднем у 50% больных с гипогонадизмом. Была показана высокая эффективность применения тестостерона в комбинации с силденафилом по сравнению с монотерапией силденафилом. Преимущество проявлялось в более быстром улучшении качества эректильной функции, которое отмечалось уже через четыре недели комбинированной терапии⁷.

⁴ Hatzimouratidis K., Eardley I., Giuliano F. et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation // www.uroweb.org/wp-content/uploads/14-Male-Sexual-Dysfunction_LR1.pdf.

⁵ Isidori A.M., Giannetta E., Gianfrilli D. et al. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2005. Vol. 63. № 4. P. 381–394.

⁶ Wang C., Cunningham G., Dobs A. et al. Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. № 5. P. 2085–2098.

⁷ Shabsigh R., Kaufman J.M., Steidle C., Padma-Nathan H. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone // *J. Urol.* 2004. Vol. 172. № 2. P. 658–663.



Преимущество комбинации тестостерона с ингибитором ФДЭ-5 было установлено и в другом рандомизированном контролируемом исследовании⁸. Добавление тестостерона к терапии тадалафилом у пациентов с ЭД, не ответивших на четырехнедельную монотерапию тадалафилом, значительно улучшило результаты лечения.

По словам профессора С.И. Гамидова, собственный исследовательский и клинический опыт подтверждает значимо большую эффективность комбинации тестостерона с ингибитором ФДЭ-5 в лечении эректильной дисфункции на фоне гипогонадизма. Оптимальный терапевтический эффект наступает, как правило, через шесть месяцев.

Есть данные о терапевтическом синергизме комбинированного использования тестостерона и ингибиторов ФДЭ-5 при гипогонадизме. Однако в международных рекомендациях комбинированное лечение у мужчин с ЭД не рассматривается в качестве стартовой терапии и назначается в отсутствие ответа на монотерапию.

Лечение пациентов с ЭД и гипогонадизмом предполагает индивидуальный подход к выбору препаратов и длительности их применения. Особенно у больных гипогонадизмом и метаболическим синдромом, поскольку у них метаболический синдром может быть обусловлен как нейроэндокринными заболеваниями, так и генетическим фактором, ожирением, гиподинамией. Дефицит андрогенов при метаболическом синдроме может быть вызван либо естественными процессами старения, либо нарушениями в рамках этого синдрома.

Есть данные о терапевтическом синергизме комбинированного использования тестостерона и ингибиторов ФДЭ-5 при гипогонадизме. Однако в международных рекомендациях комбинированное лечение у мужчин с ЭД не рассматривается в качестве стартовой терапии и назначается в отсутствие ответа на монотерапию

У пациентов с метаболическим синдромом, развившимся на фоне гипогонадизма, отсутствует собственный тестостерон, поэтому они должны пожизненно принимать препараты тестостерона в качестве базовой терапии, для более быстрого клинического эффекта комбинируя их с ингибиторами ФДЭ-5. Можно рассчитывать, что со временем тестостерон будет оказывать положительное воздействие на сосуды и это позволит отменить ингибиторы ФДЭ-5. Доказано, что рецепторы для андрогенов локализованы на эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов. Имеются два независимых пути действия тестостерона внутри стенки сосуда – генетический и негенетический. Тестостерон благоприятно действует не только на сосуды полового члена, но и на коронарные сосуды, аортальные и брахиальные сосуды. ЗТТ позволяет ликвидировать клинические симптомы веноокклюзивной дисфункции через 12 недель лечения⁹.

Пациенты с гипогонадизмом, развившимся на фоне метаболического синдрома, у которых превалирует сосудистый компонент, должны получать в качестве базовой терапии ингибиторы ФДЭ-5, комбинируя их с тестостероном для коррекции антропометрических показателей. Улучшить антропометрические показатели

и повысить уровень тестостерона можно с помощью физической активности и диетотерапии. Это в свою очередь позволит гипогонадным мужчинам с метаболическим синдромом отказаться от ЗТТ, продолжив принимать ингибиторы ФДЭ-5.

Профессор С.И. Гамидов акцентировал внимание коллег на необходимости учитывать все факторы при назначении ЗТТ больным ЭД и гипогонадизмом: возраст пациента, сохранность репродуктивной функции, особенности сексуальной жизни и образа жизни, наличие сопутствующих заболеваний. «Заинтересованному в сохранении репродуктивной функции пациенту мы должны провести криоконсервацию и только после этого назначить препарат тестостерона в удобной для него лекарственной форме», – уточнил он.

Завершая выступление, профессор С.И. Гамидов подчеркнул, что тестостерон обладает противовоспалительным эффектом, улучшает функцию эндотелия и уменьшает сердечно-сосудистые риски. Более быстрый и выраженный эффект в отношении эректильной и эндотелиальной функций оказывает комбинированная терапия, которую можно рассматривать как стартовую, особенно у пациентов с сопутствующей соматической патологией.

⁸ Buvat J, Montorsi F, Maggi M. et al. Hypogonadal men nonresponders to the PDE5 inhibitor tadalafil benefit from normalization of testosterone levels with a 1% hydroalcoholic testosterone gel in the treatment of erectile dysfunction (TADTEST study) // J. Sex. Med. 2011. Vol. 8. № 1. P. 284–293.

⁹ Yassin A.A., Saad F, Traish A. Testosterone undecanoate restores erectile function in a subset of patients with venous leakage: a series of case reports // J. Sex. Med. 2006. Vol. 3. № 4. P. 727–735.



Тестостерон и предстательная железа: вопросы безопасности

По словам профессора кафедры урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н. Ники Джумберовича АХВЛЕДИАНИ, модель развития рака простаты базируется на постулате, сформулированном еще в 1941 г. С. Huggins и С. Hodges¹⁰. Ученые заподозрили взаимосвязь между раком простаты и уровнем тестостерона крови из-за резкого снижения плазменной концентрации кислой фосфатазы после хирургической кастрации пациента с метастатической карциномой предстательной железы и такого же скорого роста данного онкомаркера при назначении тестостерона. Был сформулирован принцип – чем больше тестостерона, тем активнее рост раковых клеток простаты. По мнению современных авторов, результаты С. Huggins и С. Hodges статистически недостоверны, поскольку ученые наблюдали всего трех пациентов. При этом описанная динамика кислой фосфатазы отмечалась у двух пациентов и только один из этих больных был ранее подвергнут хирургической кастрации¹¹. Ряд последующих исследований как будто бы подтвердили концепцию андрогенной зависимости рака простаты. В 1967 г. G. Prout и W. Brever сообщили о значительной прогрессии рака простаты с летальными последствиями

у пяти из десяти пациентов, которым назначили ЗТТ¹². Однако в другой группе из 26 пациентов, не получавших лечение по поводу карциномы предстательной железы или по поводу кастрации до назначения тестостерона, никакой отрицательной динамики в течение нескольких недель ЗТТ отмечено не было¹¹.

В 1981 г. J. Fowler и W. Whitmore описали значительную прогрессию ракового поражения предстательной железы у 45 из 52 пациентов в течение 30 дней после лечения тестостероном¹³. Более подробный анализ данной работы показал, что все 45 пациентов с отрицательной динамикой были подвержены кастрации задолго до включения в исследование либо получали терапию эстрогенами. Только четверо больных были гормонально интактны к началу назначения тестостерона и без осложнений продолжили лечение в течение года¹¹.

По мнению профессора Н.Д. Ахвледiani, исторический перелом в понимании роли тестостерона в генезе рака простаты произошел после публикации в 1987 г. первой масштабной работы по применению нового онкомаркера рака простаты – простатспецифического антигена (ПСА). С 2000 г. в урологической практике стали активно использовать аналоги гонадолиберина, которые в первые сутки



Профессор, д.м.н.
Н.Д. Ахвледiani

после приема вызывают всплеск выработки тестостерона. Взаимосвязь между концентрацией тестостерона и уровнем ПСА в начале терапии аналогами гонадолиберина при раке простаты отсутствовала¹⁴. В дальнейшем было продемонстрировано отсутствие взаимосвязи между концентрацией тестостерона и уровнем ПСА на фоне ЗТТ у молодых мужчин с гипогонадизмом, а также отсутствие зависимости между уровнем ПСА и методом ЗТТ у гипогонадных пациентов^{15, 16}.

Согласно данным литературы, в мире имеется положительный опыт применения тестостерона после радикальной простатэктомии. В работе A.W. Pastuszak и соавт. 103 пациентам после радикальной простатэктомии проводилась ЗТТ длительностью в среднем 27,5 месяца¹⁷. Частота биохимичес-

¹⁰ Huggins C., Hodges C.V. Studies on prostatic cancer. I. The effects of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate // *Cancer Res.* 1941. Vol. 1. P. 293–297.

¹¹ Morgentaler A. Guilt by association: a historical perspective on Huggins, testosterone therapy, and prostate cancer // *J. Sex. Med.* 2008. Vol. 5. № 8. P. 1834–1840.

¹² Prout G.R.Jr., Brewer W.R. Response of men with advanced prostatic carcinoma to exogenous administration of testosterone // *Cancer.* 1967. Vol. 20. № 11. P. 1871–1878.

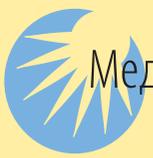
¹³ Fowler J.E.Jr., Whitmore W.F.Jr. The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone // *J. Urol.* 1981. Vol. 126. № 3. P. 372–375.

¹⁴ Tomera K., Gleason D., Gittelman M. et al. The gonadotropin-releasing hormone antagonist abarelix depot versus luteinizing hormone releasing hormone agonists leuprolide or goserelin: initial results of endocrinological and biochemical efficacies in patients with prostate cancer // *J. Urol.* 2001. Vol. 165. № 5. P. 1585–1589.

¹⁵ Bhasin S., Woodhouse L., Casaburi R. et al. Testosterone dose-response relationships in healthy young men // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 281. № 6. P. e1172–1181.

¹⁶ Kang D.Y., Li H.J. The effect of testosterone replacement therapy on prostate-specific antigen (PSA) levels in men being treated for hypogonadism: a systematic review and meta-analysis // *Medicine (Baltimore).* 2015. Vol. 94. № 3. P. e410.

¹⁷ Pastuszak A.W., Pearlman A.M., Godoy G. et al. Testosterone replacement therapy in the setting of prostate cancer treated with radiation // *Int. J. Impot. Res.* 2013. Vol. 25. № 1. P. 24–28.



кого рецидива рака простаты была в четыре раза ниже в группе ЗТТ (n = 103) и составила 4% (против 16% в группе, не получавшей ЗТТ (n = 49)). Сравнительный анализ исследований по безопасности назначения тестостерона пациентам с раком простаты, перенесшим лучевую терапию, продемонстрировал отсутствие биохимического рецидива после ЗТТ, подтвердив ее благоприятный профиль безопасности.

A. Morgentaler и соавт. оценивали безопасность ЗТТ у пациентов, не получавших лечение по поводу рака простаты (группа активного наблюдения). При контрольных биопсиях прогрессии заболевания не выявлено и в 54% случаев рак не был обнаружен вовсе¹⁸.

В чем же заключается взаимосвязь между плазменной концентрацией тестостерона, ПСА и раком простаты?

По данным ряда исследований, при уровне ПСА < 4 нг/мл у гипогонадных пациентов частота выявления рака простаты при биопсии колеблется около 15%. С этим показателем сходен риск развития рака простаты у гипогонадных пациентов с ПСА от 3 до 10 нг/мл.

Пациенты с выраженным гипогонадизмом имеют удвоенный риск развития карциномы простаты по сравнению с больными, у которых наблюдается умеренное снижение плазменной концентрации тестостерона.

Путем анализа данных 673 больных раком простаты, подвергнутых простатэктомии, было установлено, что наиболее тяжелые морфологические изменения отмечаются у пациентов с плазменным уровнем тестостерона менее 8 нмоль/л, а критически низкий уровень тестостерона (< 4 нмоль/л) повышал риск инвазии семенных пузырьков почти в три раза¹⁹.

Профессор A. Morgentaler сформулировал новую модель зависимости развития рака простаты от плазменного уровня тестостерона – так называемую сатурационную модель, или модель насыщения²⁰. Когда клетки простаты «насыщены тестостероном», дальнейшее увеличение его концентрации в крови не имеет никакого значения для данного органа. Конечная аффинность андроген-рецепторов соответствует низким концентрациям тестостерона (4 нмоль/л *in vitro*, 8 нмоль/л *in vivo*).

Завершая выступление, профессор Н.Д. Ахвледиани кратко перечислил следующие ключевые пункты рекомендаций Европейской ассоциации урологов (2015) по безопасному применению ЗТТ⁴:

- ЗТТ проводится пациентам с симптомами гипогонадизма, перенесшим хирургическое лечение локализованного рака простаты, не имеющим признаков онкопроцесса;
- при появлении признаков низкой вероятности рецидива заболевания терапия прекращается и возобновляется не ранее чем через год;
- на начальном этапе ЗТТ следует отдавать предпочтение препаратам короткого действия, а не депо-препаратам длительного действия;
- перед назначением ЗТТ выполняется обследование предстательной железы;
- до начала и во время проведения ЗТТ определяется уровень ПСА;
- состояние простаты путем пальцевого ректального осмотра и определения ПСА отслеживается через три, шесть и 12 месяцев от начала ЗТТ.



Профессор,
д.м.н. Д.Г. Курбатов

Роль коррекции дефицита тестостерона в лечении метаболического синдрома

На сегодняшний день доказано существование обратной зависимости уровня тестостерона и метаболического синдрома. Относительный риск гипогонадизма тем выше, чем больше у пациента компонентов метаболического синдрома (триглицеридемия, дислипидемия, артериальная гипертензия, нарушенная толерантность к глюкозе или сахарный диабет)²¹. Как

отметил заведующий отделением андрологии и урологии ФГБУ ЭНЦ, д.м.н., профессор Дмитрий Геннадьевич КУРБАТОВ, в целом ряде исследований установлена взаимосвязь между тестостероном и инсулинорезистентностью: чем выше уровень тестостерона у мужчины, тем лучше происходит у него утилизация глюкозы. По некоторым оценкам, дефицит тестостерона у мужчин с сахар-

¹⁸ Morgentaler A., Lipshultz L.I., Bennett R. et al. Testosterone therapy in men with untreated prostate cancer // J. Urol. 2011. Vol. 185. № 4. P. 1256–1260.
¹⁹ Salonia A., Gallina A., Briganti A. et al. Preoperative hypogonadism is not an independent predictor of high-risk disease in patients undergoing radical prostatectomy // Cancer. 2011. Vol. 117. № 17. P. 3953–3962.
²⁰ Morgentaler A. Testosterone replacement therapy and prostate cancer // Urol. Clin. North Am. 2007. Vol. 34. № 4. P. 555–563.
²¹ Corona G., Mannucci E., Schulman C. et al. Psychobiologic correlates of the metabolic syndrome and associated sexual dysfunction // Eur. Urol. 2006. Vol. 50. № 3. P. 595–604.



ным диабетом 2 типа наблюдается в 75,5% случаев, эректильная дисфункция – в 66%, нарушение полового влечения – в 54% случаев. Нормализация уровня тестостерона у больных сахарным диабетом 2 типа повышает их выживаемость в целом.

Наблюдательное исследование по длительному (в течение 60 месяцев) применению тестостерона у больных сахарным диабетом 2 типа с гипогонадизмом показало, что ЗТТ положительно влияет на уменьшение массы тела и сердечно-сосудистых рисков, способствуя снижению уровня глюкозы в крови²². В другой работе была продемонстрирована эффективность долгосрочной (восемь лет) терапии парентеральной формой тестостерона ундеканата у мужчин с гипогонадизмом и ожирением, которая приводила к достоверному ($p < 0,0001$) снижению массы тела у пациентов с ожирением разной степени тяжести²³.

ЗТТ обладает протективным действием в отношении метаболического синдрома. Назначение тестостерона пациентам с метаболическим синдромом способствовало полному устранению симптомов метаболического синдрома в 81% случаев²⁴. В исследовании TIMES2 терапия тестостероном в течение шести месяцев приводила к значимому снижению процента жирового компонента массы тела у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа²⁵.

Безусловно, ЗТТ должна проводиться с учетом возможного риска развития побочных эффектов у больных с метаболическим

синдромом и сахарным диабетом. При наличии риска, по мнению профессора Д.Г. Курбатова, следует использовать более безопасную стимулирующую терапию. Собственный исследовательский и клинический опыт применения кломифена в качестве стимулирующей терапии у мужчин с гипогонадизмом и ожирением демонстрирует почти 100%-ную эффективность в отношении гипогонадизма. Помимо ЗТТ и стимулирующей терапии лечение больных с метаболическим синдромом и гипогонадизмом предполагает изменение образа жизни с соблюдением диеты и поддержанием достаточной физической активности.

Резюмируя вышесказанное, профессор Д.Г. Курбатов отметил, что дефицит тестостерона является одним из факторов развития и прогрессирования ожирения и метаболического синдрома, поэтому всем пациентам с метаболическим синдромом и ожирением рекомендуется

Дефицит тестостерона является одним из факторов развития и прогрессирования ожирения и метаболического синдрома, поэтому всем пациентам с метаболическим синдромом и ожирением рекомендуется проверять уровень тестостерона.

Абсолютным показанием к терапии тестостероном при ожирении считается первичный гипогонадизм

проверять уровень тестостерона. Абсолютным показанием к терапии тестостероном при ожирении считается первичный гипогонадизм. «Алгоритм ведения гипогонадных больных с ожирением и метаболическим синдромом, помимо ЗТТ, должен предусматривать изменение образа жизни и проведение стимулирующей терапии», – констатировал он в заключение.

Заключение

Сниженный уровень тестостерона может послужить причиной многих заболеваний у мужчин, поэтому без восполнения андрогендефицита их лечение весьма затруднительно. В рамках симпозиума эксперты представили убедительные доказательства эффективности ЗТТ в лечении эректильной дисфункции у мужчин, страдающих гипогонадизмом, как в виде монотерапии, так и в комбинации с ингибиторами

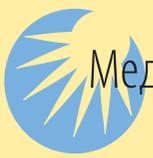
ФДЭ-5. На сегодняшний день имеется успешный опыт применения ЗТТ с хорошим профилем безопасности у пациентов после радикальной простатэктомии. ЗТТ способствует замедлению прогрессирования компонентов метаболического синдрома и вместе с соблюдением диеты и физической активностью позволяет добиться положительных результатов лечения у пациентов с метаболическим синдромом и гипогонадизмом. 🌐

²² Haider A., Saad F., Doros G., Gooren L. Hypogonadal obese men with and without diabetes mellitus type 2 lose weight and show improvement in cardiovascular risk factors when treated with testosterone: an observational study // *Obes. Res. Clin. Pract.* 2014. Vol. 8. № 4. P. e339–349.

²³ Rachid B., van de Sande-Lee S., Rodovalho S. et al. Distinct regulation of hypothalamic and brown/beige adipose tissue activities in human obesity // *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2015. Vol. 39. № 10. P. 1515–1522.

²⁴ Heufelder A.E., Saad F., Bunck M.C., Gooren L. Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone // *J. Androl.* 2009. Vol. 30. № 6. P. 726–733.

²⁵ Jones T.H., Arver S., Behre H.M. et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study) // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34. № 4. P. 828–837.



Не спорим, а ведем диалог! Медикаментозная терапия в урологии

21 октября 2016 г. в Уфе в рамках XVI конгресса Российского общества урологов состоялся сателлитный симпозиум, организованный компанией «Астеллас». Председателями симпозиума выступили ведущие эксперты в области отечественной урологии – заведующий кафедрой урологии и хирургической андрологии РМАПО, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор Олег Борисович Лоран и ученый секретарь Российского общества урологов, заведующий кафедрой урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Дмитрий Юрьевич Пушкарь. На мероприятии, проведенном в формате открытой дискуссии с участием авторитетных специалистов, обсуждались вопросы современной терапии симптомов нижних мочевыводящих путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, а также актуальные аспекты антибактериальной терапии инфекционных заболеваний мочевых путей.

Перспективы применения тамсулозина у пациентов с СНМП/ДГПЖ

В последнее время набирает популярность тенденция консервативного лечения симптомов нижних мочевыводящих путей (СНМП), возникающих на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). Успешное медикаментозное лечение стало возможным с появлением селективных альфа-1-адреноблокаторов, наиболее известным из которых является тамсулозин. Профессор О.Б. ЛОРАН представил участникам симпозиума результаты рос-

сийской многоцентровой наблюдательной программы НЕОС, которая проводилась под его руководством. В рамках программы оценивались эффективность и безопасность тамсулозина (препарат Омник ОКАС®) у пациентов с СНМП/ДГПЖ в рутинной клинической практике на территории РФ. По дизайну программа НЕОС представляла собой многоцентровое проспективное наблюдательное исследование. Перед исследователями стояло несколько задач.

1. Проанализировать выраженность симптомов по Международной шкале оценки симптомов

при заболеваниях предстательной железы (International Prostate Symptom Score – IPSS) через шесть месяцев лечения препаратом Омник ОКАС® у пациентов с СНМП/ДГПЖ.

2. Оценить изменение симптомов, связанных с нарушением функции накопления и опорожнения мочевого пузыря (по шкале IPSS).

3. Проанализировать изменение качества жизни пациентов с СНМП/ДГПЖ, получающих терапию препаратом Омник ОКАС®.

4. Провести анализ изменения качества жизни и уменьшения симптомов в подгруппах пациентов в зависимости от возраста, исходного уровня простатспецифического антигена (ПСА) и размера предстательной железы.

В исследование были включены 7 тыс. пациентов с СНМП/ДГПЖ, получавших лечение препаратом Омник ОКАС® в условиях стандартной клинической практики в различных российских регионах. Общая характеристика участников на момент включения в исследование была такова:

- ✓ средний возраст – $63,9 \pm 9,6$ года;
- ✓ средний суммарный балл по шкале IPSS – $18 \pm 6,4$;
- ✓ средний балл IPSS по симптомам наполнения – $7,7 \pm 3$;



Профессор, д.м.н. О.Б. Лоран



Профессор, д.м.н. Д.Ю. Пушкарь



Сателлитный симпозиум компании «Астеллас»

- ✓ средний балл IPSS по симптомам опорожнения – $10,1 \pm 4,3$;
- ✓ средний балл качества жизни (Quality of Life – QoL) – $3,9 \pm 1,1$;
- ✓ средний объем предстательной железы – $46,4 \pm 11,7$ мл;
- ✓ средний уровень ПСА – $2,32 \pm 1,56$ нг/мл.

Оценка клинической эффективности и безопасности терапии препаратом Омник ОКАС® проводилась во время второго (через три месяца от начала лечения) и третьего (через шесть месяцев от начала лечения) визитов. Полученные результаты продемонстрировали высокую эффективность препарата Омник ОКАС® по таким показателям, как снижение симптомов нарушенного мочеиспускания и улучшение качества жизни пациентов с СНМП/ДГПЖ. Средний суммарный балл по шкале IPSS снизился на 51,5% (-9,51 балла), средний балл IPSS по симптомам наполнения – на 48,4% (-3,86 балла), средний балл IPSS по симптомам опорожнения – на 51,1% (-5,59 балла), при этом качество жизни улучшилось на 48,5% (рисунок).

Оценка изменений показателей качества жизни с помощью опросника EQ-5D-5L также показала позитивную динамику в улучшении основных показателей (боль/дискомфорт, тревога/депрессия, подвижность, уход за собой, повседневная активность). Препарат Омник ОКАС® продемонстрировал хорошую переносимость и безопасность. Зарегистрирована крайне низкая частота нежелательных явлений (0,51% – у 36 из 7 тыс. участников), причем только семь случаев нежелательных явлений были классифицированы как серьезные. Следует отметить, что анализ динамики симптомов и показателей качества жизни также проводился в подгруппах пациентов, которые формировались в соответствии с возрастом, объемом предстательной железы и уровнем ПСА. Наиболее выраженное уменьшение симптомов по шкале IPSS и улучшение показателей качества жизни

отмечалось у более молодых пациентов, пациентов с объемом предстательной железы менее 30 мл, а также в подгруппе с низким уровнем ПСА ($< 1,5$ нг/мл). «Эти данные в очередной раз демонстрируют, что назначение альфа-блокаторов при правильно выбранных показаниях оказывается наиболее эффективным», – констатировал профессор О.Б. Лоран.

Оригинальные и дженерические препараты: есть ли отличие?

За последние годы в арсенале врача-уролога появилось немало дженерических препаратов. Соответствуют ли дженерические препараты оригинальным по биоэквивалентности, биодоступности, уроселективности и могут ли отличия по данным параметрам отразиться на качестве проводимой терапии? По словам заместителя руководителя Федерального центра мониторинга безопасности лекарственных средств Росздравнадзора, профессора кафедры общей и клинической фармакологии РУДН, д.м.н. Елены Андреевны УШКАЛОВОЙ, основное преимущество препаратов-дженериков заключается в низкой стоимости. Согласно концепции ВОЗ, появление на фармрынке более дешевых дженерических препаратов при условии их терапевтической эквивалентности оригинальным препаратам должно было привести к снижению



Профессор, д.м.н. Е.А. Ушкалова

затрат системы здравоохранения. Однако стоимость лечения может снизиться лишь в том случае, если эффективность и безопасность дженерика соответствуют таковым оригинального препарата. К сожалению, часто это не так. Регистрация дженерических препаратов, как правило, проводится на основании данных биоэквивалентности. При этом в соответствии с российскими и международными требованиями основные фармакокинетические параметры могут отличаться от параметров оригинального лекарственного средства на ± 20 –25%. Это особенно опасно для препаратов с узким терапевтическим индексом (антиаритмических препаратов, сердечных гликозидов, антикоагулянтов, противоэпилептических лекарст-

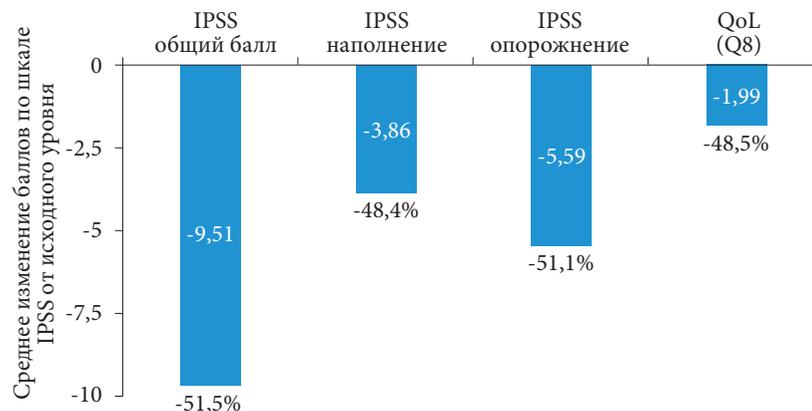
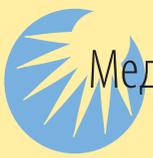


Рисунок. Уменьшение симптомов по шкале IPSS через шесть месяцев от начала терапии

урология



Доцент, д.м.н. П.И. Раснер

венных средств), а также для препаратов, назначаемых для лечения тяжелых угрожающих жизни состояний. В случае антимикробных препаратов это чревато риском возникновения и распространения резистентности. Кроме того, при проведении теста на биоэквивалентность дженерик оценивается на здоровых добровольцах и при однократном введении. В реальной практике фармакокинетика дженерического препарата может меняться при наличии у пациента коморбидных заболеваний и повторных приемах. Кроме того, различные модификации систем доставки у некоторых дженерических аналогов могут повысить уровень максимальной концентрации вещества. Уроселективность является еще одним критерием, который определяет эффективность и безопасность альфа-адреноблокатора. В исследовании Д.Ю. Пушкаря и соавт. по оценке уроселективности оригинального препарата тамсулозина (Омник®) и его дженерических аналогов оценивались параметры специфического связывания лигандов альфа-адренорецепторов биоптатов простаты пациентов с ДГПЖ¹. Согласно результатам исследования, максимальная связывающая

способность была продемонстрирована у препарата Омник®.

Продолжая тему, доцент кафедры урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, д.м.н. Павел Ильич РАСНЕР предложил при выборе дженерического препарата пользоваться выпускаемой Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration – FDA) Оранжевой книгой (Orange Book) соответствия дженерических препаратов оригинальным. С 2015 г. запущена мобильная версия книги – Orange Book Express. В книге дженерические препараты классифицируются по трем кодам:

- А – дженерический препарат рекомендуется как возможная замена оригинальному;
- АВ – дженерический препарат применяется с осторожностью в urgentных состояниях и ситуациях резистентности оригинальному;
- В – препарат может использоваться, но терапевтическая эквивалентность его не подтверждена.

Он также отметил, что в уставе Европейской ассоциации производителей дженериков и биоподобных лекарственных средств (European Generic and Biosimilar Medicines Association) указано, что использование в описании свойств дженерика любых данных доклинических и клинических исследований оригинального препарата считается нарушением этики и противоречит международной конвенции.

В настоящее время в разных странах соотношение рынка оригинальных и дженерических препаратов сильно различается. В Японии, например, 90% фармрынка занимают оригинальные препараты и только 10% – дженерические, а в России наблюдается обратная тенденция – 20 и 80% соответственно.

Профессор Д.Ю. ПУШКАРЬ отметил, что к выбору дженерика следует подходить ответственно, с учетом его соответствия оригинальному лекарственному средству по эффективности и безопасности.

Актуальность применения препаратов с контролируемым высвобождением

Лекарственные препараты с контролируемым высвобождением действующего вещества способны не только продемонстрировать высокую эффективность, но и обеспечить благоприятный профиль безопасности при лечении пациентов с СНМП при ДГПЖ². За счет чего достигается данный эффект, профессор Е.А. Ушкалова продемонстрировала на примере препарата Омник ОКАС®.

Как известно, альфа-адреноблокаторы – самая часто применяемая группа препаратов у пациентов с СНМП/ДГПЖ. Однако все они, за исключением одной лекарственной формы, имеют общий недостаток – зависимость от приема пищи и невозможность постоянного высвобождения действующего вещества в толстом кишечнике из-за недостаточного содержания в нем воды. Безусловно, это приводит к уменьшению продолжительности действия препаратов и снижению их эффективности.

Как поддержать постоянный уровень тамсулозина в крови? Эту проблему удалось решить с помощью пероральной системы контролируемого всасывания ОКАС® (Oral Controlled Absorption System). Уникальная технология доставки лекарственного препарата позволяет создать непрерывное высвобождение активного вещества на протяжении всего желудочно-кишечного тракта. Система ОКАС® устраняет влияние пищи на всасывание тамсулозина, контролирует его выско-

¹ Пушкарь Д.Ю., Белоусов Ю.Б., Раснер П.И. и др. Исследование степени уроселективности препарата Омник (тамсулозин) и его генерических аналогов // Concilium Medicum. 2009. № 7. С. 66–69.

² Michel M.C., Korstanje C., Krauwinkel W. et al. The pharmacokinetic profile of tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS) // Eur. Urol. Suppl. 2005. Vol. 4. P. 15–24.



Сателлитный симпозиум компании «Астеллас»

бождение, препятствуя как повышенному всасыванию тамсулозина, так и замедленному из-за недостатка воды. Доказано, что прием препарата Омник ОКАС® один раз в день обеспечивает стабильную концентрацию тамсулозина в крови независимо от приема пищи².

Препарат Омник ОКАС® с контролируемым высвобождением действующего вещества в течение суток имеет более благоприятный профиль безопасности, чем традиционный тамсулозин, поскольку исключает вероятность гиперконцентрации вещества в плазме крови, снижая риск нежелательных явлений, в том числе сердечно-сосудистых событий, что важно для пожилых пациентов. М.С. Michel и соавт. оценивали сердечно-сосудистый риск на фоне применения препарата Омник ОКАС® в дозе 0,4 г и традиционного тамсулозина в капсулах по 0,4 г у пожилых здоровых пациентов. Омник ОКАС® оказывал достоверно ($p < 0,05$) менее выраженное действие на сердечно-сосудистую систему.

П.И. Раснер вновь акцентировал внимание участников симпозиума на проблеме выбора альфа-адреноблокатора для лечения симптомов нарушенного мочеиспускания при ДГПЖ. Он привел данные независимого рандомизированного исследования по оценке безопасности терапии тамсулозином и силодозином у пациентов с ДГПЖ и их предпочтений в отношении приема этих альфа-адреноблокаторов³. Две группы пациентов с ДГПЖ получали лечение в течение восьми недель. Первая группа – тамсулозином,

затем силодозином, вторая группа – силодозином, затем тамсулозином. 70% пациентов предпочли использовать тамсулозин и только 22% – силодозин. Во главу угла они поставили профиль безопасности препаратов, который был выше у тамсулозина: общая частота нежелательных явлений на фоне тамсулозина составила 3,3%, а на фоне силодозина – 28,4%³.

По словам профессора Е.А. Ушкаловой, гериатрия – это один из параметров, на который надо ориентироваться. У пожилых пациентов повышена чувствительность ко всем побочным эффектам, для них чреваты падения артериального давления ортостатического характера. Кроме того, для них особое значение имеет режим приема препарата. Если препарат предназначен для двукратного или большего количества приемов в сутки, то такой режим терапии соблюдают не более 50% пациентов, а при однократном приеме приверженность лечению демонстрируют более 80% больных. Благодаря однократному режиму приема препарат Омник ОКАС® с фиксированным высвобождением тамсулозина и постоянной ровной концентрацией в организме будет способствовать повышению комплаентности терапии.

Преимущества фиксированной комбинации солифенацина и тамсулозина ОКАС®

П.И. Раснер отметил, что среди симптомов нарушения функции нижних мочевых путей наиболее беспокоящее у пациентов вызывает фаза накопления (51,3%), или гиперактивный мочевой пу-

зырь. В настоящее время в ряде исследований показано, что добавление М-холиноблокатора к альфа-адреноблокатору всегда положительно сказывается на самочувствии пациентов, уменьшая выраженность симптомов.

В урологии при лечении пациентов с СНМП/ДГПЖ с преобладанием симптомов наполнения все чаще используют комбинированные препараты. Профессор Е.А. Ушкалова рассмотрела основные преимущества препарата Везомни®, который представляет собой фиксированную комбинацию солифенацина (6 мг) и тамсулозина с системой ОКАС® (0,4 мг). Везомни® – первый комбинированный препарат, который содержит М-холинолитик, одобренный к применению у пациентами нарушениями функции нижних мочевых путей, обусловленных ДГПЖ.

По мнению профессора Е.А. Ушкаловой, сочетание селективного М-холиноблокатора (солифенацина) и альфа-адреноблокатора (тамсулозина) обосновано с физиологической точки зрения. Солифенацин преимущественно воздействует на симпатры со стороны мочевого пузыря, включая urgentные позывы к мочеиспусканию и учащенное мочеиспускание, а тамсулозин – на симптомы со стороны предстательной железы, включая затрудненное начало мочеиспускания, слабую струю мочи и капельное выделение мочи в конце мочеиспускания⁴⁻⁷.

Двухслойная таблетка Везомни® обеспечивает быстрый эффект за счет немедленного высвобождения солифенацина и одновременно

уролология

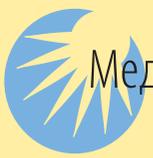
³ Watanabe T., Ozono S., Kageyama S. A randomized crossover study comparing patient preference for tamsulosin and silodosin in patients with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia // J. Int. Med. Res. 2011. Vol. 39. № 1. P. 129–142.

⁴ Kaplan S.A., McCammon K., Fincher R. et al. Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy to alpha-blocker treated men with residual urgency and frequency // J. Urol. 2009. Vol. 182. № 6. P. 2825–2830.

⁵ Van Kerrebroeck P., Haab E., Angulo J.C. et al. Efficacy and safety of solifenacin plus tamsulosin OCAS in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms: results from a phase 2, dose-finding study (SATURN) // Eur. Urol. 2013. Vol. 64. № 3. P. 398–407.

⁶ Van Kerrebroeck P., Chappl C., Drogendijk T. et al. Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety results from the randomised controlled NEPTUNE trial // Eur. Urol. 2013. Vol. 64. № 6. P. 1003–1012.

⁷ Drake M.J., Chapple C., Sokol R. et al. Long-term safety and efficacy of single-tablet combinations of solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms: results from the NEPTUNE Study and NEPTUNE II open-label extension // Eur. Urol. 2015. Vol. 67. № 2. P. 262–270.



Профессор, д.м.н. Г.Г. Кривобородов

равномерный длительный эффект благодаря пролонгированному высвобождению тамсулозина. В исследовании II фазы SATURN комбинация солифенацина с тамсулозином ОКАС® характеризовалась большей эффективностью по сравнению с монотерапией тамсулозином ОКАС® и обладала хорошей переносимостью в подгруппе мужчин с СНМП, связанных с накоплением мочи и опорожнением мочевого пузыря⁵. В III фазе исследования NEPTUNE определяли наличие дополнительной пользы при применении в течение 12 недель комбинированного препарата солифенацина и тамсулозина по сравнению с монотерапией тамсулозином и плацебо⁶. В исследовании приняли участие мужчины с умеренными и тяжелыми симптомами, связанными с накоплением мочи и опорожнением. Было продемонстрировано преимущество комбинированной терапии перед

монотерапией и плацебо в отношении уменьшения urgencyности и частоты мочеиспусканий, купирования симптомов наполнения и улучшения качества жизни⁷.

М-холинолитик или бета-3-агонист: как сделать правильный выбор

Влияют ли особенности фармакокинетики и фармакодинамики М-холинолитиков на клинические результаты? По мнению профессора Е.А. Ушкаловой, в основе эффективности и переносимости М-холинолитиков – селективность. В исследованиях показано, что солифенацин (Везикар®) более селективен в отношении рецепторов мочевого пузыря, чем толтеродин, оксibuтинин и дарифенацин⁸. Солифенацин (Везикар®) обладает оптимальным профилем переносимости, не влияет на когнитивные функции, поэтому его можно назначать пожилым пациентам. Кроме того, он отличается удобной схемой приема (один раз в сутки). Солифенацин (Везикар®) является препаратом первого ряда терапии гиперактивного мочевого пузыря. Тем не менее терапевтический эффект при применении антимускариновых препаратов может быть недостаточным. В большинстве случаев именно отсутствие ожидаемого эффекта является основной причиной прекращения приема М-холиноблокаторов при гиперактивном мочевом пузыре⁹. Выходом из ситуации может стать назначение селективного агониста бета-3-адренорецепторов мирабегрона (Бетмига®).

Как известно, бета-3-адренорецепторы регулируют наполнение мочевого пузыря, вызывая расслабление детрузора. Активация бета-3-адренорецепторов с помощью мирабегрона стимулирует расслабление детрузора и способствует удержанию мочи, приводя к увеличению накопительной емкости мочевого пузыря и интервала между мочеиспусканиями¹⁰. Мирабегрон не оказывает влияния на парасимпатическую стимуляцию сокращения детрузора и поэтому не повышает риск острой задержки мочи. Мирабегрон назначается пожилым пациентам с высокой антихолинергической нагрузкой, а также при недостаточной эффективности М-холиноблокатора, наличии противопоказаний к М-холиноблокаторам (гиперчувствительность, глаукома), плохой переносимости и риске лекарственных взаимодействий, поскольку сам мирабегрон (Бетмига®) отличается крайне низким риском лекарственных взаимодействий. Как отметил профессор кафедры урологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, д.м.н. Григорий Георгиевич КРИВОБОРОДОВ, эффективность мирабегрона в лечении гиперактивного мочевого пузыря как у пациентов, ранее не принимавших антимускариновые препараты, так и у прервавших ранее проводимую терапию, доказана результатами 12-недельных исследований III фазы^{11, 12}. Согласно полученным данным, мирабегрон снижал частоту недержаний на 34,5%, частоту мочеиспусканий на 44%¹⁰. При этом препарат отличался хорошей переносимостью. Частота жалоб на сухость

⁸ Ontake A., Sato S., Sasamata M., Miyata K. The forefront for novel therapeutic agents based on the pathophysiology of lower urinary tract dysfunction: ameliorative effect of solifenacin succinate (Vesicare), a bladder-selective antimuscarinic agent, on overactive bladder symptoms, especially urgency episodes // J. Pharmacol. Sci. 2010. Vol. 112. № 2. P. 135–141.

⁹ Benner J.S., Nichol M.B., Rovner E.S. et al. Patient-reported reasons for discontinuing overactive bladder medication // BJU Int. 2010. Vol. 105. № 9. P. 1276–1282.

¹⁰ Khullar V., Amarenco G., Angulo J.C. et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial // Eur. Urol. 2013. Vol. 63. № 2. P. 283–295.

¹¹ Nitti V.W., Auerbach S., Marlin N. et al. Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder // J. Urol. 2013. Vol. 189. № 4. P. 1388–1395.

¹² Herschorn S., Barkin J., Castro-Diaz D. et al. A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the β -adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder // Urology. 2013. Vol. 82. № 2. P. 313–320.



Сателлитный симпозиум компании «Астеллас»

во рту была сопоставима с таковой при применении плацебо и значительно ниже, чем при применении толтероидина в дозе 4 мг. Профессор Г.Г. Кривобородов отметил, что большое значение в лечении гиперактивного мочевого пузыря имеют длительность и непрерывность терапии. Необходимо настраивать пациента на долгое, а возможно, и пожизненное лечение, так как все препараты, применяемые на сегодняшний день в терапии гиперактивного мочевого пузыря, являются симптоматическими. В этой связи важную роль играют переносимость назначаемой терапии и приверженность к ней. Из М-холиноблокаторов следует отметить солифенацин (Везикар®), который благодаря своей селективности демонстрирует хорошую переносимость и высокую комплаентность¹³. Мирабегрон (Бетмига®) по данным показателям превосходит всю группу М-холиноблокаторов. В рамках проведенных исследований его ад-ренергические побочные эффекты были выражены слабо и не имели клинического значения¹⁴.

Рациональная терапия инфекций мочевых путей

Известно, что чувствительность уропатогенов к антибактериальным препаратам *in vitro* отличается от клинической и микробиологической эффективности *in vivo*. Почему резистентность *in vitro* является плохим предиктором клинического исхода? Как отметила профессор кафедры урологии и хирургической андрологии РМАПО, д.м.н. Любовь Александровна СИНЯКОВА, эффективность антибактериальной терапии зависит не только от чувствительности па-

тогена к антибиотику, но и от состояния иммунорегуляторных механизмов организма, гетерогенности микробной популяции, наличия микробных ассоциаций в виде биопленок, факторов риска. Установлено, что инфекция, вызванная чувствительным штаммом, в 90% случаев отвечает на антибактериальную терапию, при резистентности штамма к антибиотику – в 60% случаев¹⁵.

Профессор Г.Г. Кривобородов напомнил о существующей нелинейной зависимости между микро- и макроорганизмом: в процессе развития инфекции меняются свойства и того и другого. В результате эффективность многих антибактериальных препаратов снижается, приходится менять режим приема, поскольку стандартный уже не работает.

Как подобрать оптимальное лечение пациенту с инфекцией мочевых путей, принимая во внимание, что неправильное применение антибиотиков приводит к развитию резистентности, росту частоты рецидивов и наносит экономический ущерб? В клинической практике следует ориентироваться на международные и отечественные рекомендации. Рекомендации Европейской ассоциации урологов основываются на данных о частоте возбудителей и их чувствительности к антибактериальным препаратам¹⁶. Для инициальной эмпирической терапии неосложненных инфекций нижних мочевых путей эксперты рекомендуют использовать:

- триметоприм-сульфаметоксазол (только в регионах, где резистентность < 20% для *Escherichia coli*);



Профессор, д.м.н. Л.А. Сиякова

- нитрофурантоин (макрокристаллический);
- фосфомицина трометамол;
- цефалоспорины (альтернативно) при известной чувствительности;
- фторхинолоны (альтернативно). Избегать назначения при неосложненном цистите всякий раз, когда возможно.

В федеральных клинических рекомендациях по лечению острого неосложненного бактериального цистита¹⁷ препаратами выбора называются:

- фосфомицина трометамол (3 г однократно);
- фуразидина калиевая соль с магния карбонатом основным (100 мг три раза в течение пяти дней);
- нитрофурантоин 100 мг три-четыре раза в сутки в течение пяти дней.

Альтернативная терапия:

- офлоксацин внутрь 200 мг два раза в сутки – три дня;
- левофлоксацин внутрь 500 мг один раз в сутки – три дня;

Урология

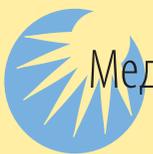
¹³ Wagg A., Compion G., Fahey A., Siddiqui E. Persistence with prescribed antimuscarinic therapy for overactive bladder: a UK experience // BJU Int. 2012. Vol. 110. № 11. P. 1767–1774.

¹⁴ Burkhard F.C., Lucas M.G., Berghmans L.C. et al. EAU guidelines on urinary incontinence in adults // www.uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urinary-Incontinence-2016.pdf.

¹⁵ Kuper K.M., Boles D.M., Mohr J.F., Wanger A. Antimicrobial susceptibility testing: a primer for clinicians // Pharmacotherapy. 2009. Vol. 29. № 11. P. 1326–1343.

¹⁶ Grabe M., Bartoletti R., Bjerklund Johansen T.E. et al. Guidelines on urological infections. European Association of Urology, 2015 // www.uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf.

¹⁷ Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. М., 2015.



- ципрофлоксацин внутрь 500 мг два раза в сутки – три дня;
- цефтибутен внутрь 400 мг один раз в сутки – пять дней;
- цефиксим внутрь 400 мг один раз в сутки – пять дней.

Необходимо учесть, что широкое применение фосфомицина (рост потребления на 56,6%) привело к распространению среди БЛРС-продуцентов резистентной к фосфомицину *Escherichia coli* с 2,2 до 21,7%¹⁸. В этой связи следует избегать назначения фосфомицина и нитрофуранов, если невозможно исключить пиелонефрит.

Благодаря хорошей способности цефалоспоринов и фторхинолонов проникать в ткани и органы эти препараты рекомендуют также использовать для лечения более серьезных инфекций мочевых путей (например, пиелонефрита). По словам профессора Л.А. Синяковой, до недавнего времени в клинической практике с целью профилактики и лечения инфекций мочевыводящих путей весьма успешно применялись низкие дозы фторхинолонов. В настоящее время установлено, что фторхинолоны в низких дозах малоэффективны. Кроме того, летом текущего года FDA опубликовало данные о новых тяжелых побочных эффектах фторхинолонов относительно поражения периферической и центральной нервной системы и ограничило их применение при неосложненных циститах, бронхитах и синуситах. FDA постановило, что фторхинолоны следует использовать только в тех случаях, когда у пациентов не остается других альтернатив антибактериальной терапии при остром бактериальном синусите, обострении хронического бронхита, неосложненных урологических инфекциях, поскольку риск серьезных побочных эффектов

может перевесить потенциальную пользу для этих пациентов.

Чем еще помимо клинических рекомендаций и уровня резистентности возбудителей урологических инфекций в регионе следует руководствоваться при выборе антимикробного препарата? «Следует отдавать предпочтение оригинальным препаратам или качественным дженерикам. Применение некачественных препаратов может послужить причиной рецидива заболевания или привести к дополнительным экономическим расходам, связанным со стоимостью альтернативных препаратов», – уточнила профессор Л.А. Синякова. Например, в настоящее время в аптеках продаются два препарата цефиксима – Супракс® Солютаб® и Панцеф®. Для того чтобы ответить на вопрос, эквивалентны ли они, профессор Е.А. Ушкалова привела данные исследования сравнительной кинетики растворения этих препаратов¹⁹. При исследовании кинетики растворения препарата Панцеф® количество растворенного цефиксима через час было на 20–30% меньше, чем у препарата Супракс® Солютаб®. Несоответствие кинетики растворения может быть прогностическим признаком недостаточной биодоступности дженерика и, как следствие, недостаточной клинической эффективности препарата.

По мнению профессора Л.А. Синяковой, антибактериальные препараты следует использовать рационально. Уменьшить потребность в антибиотиках позволяют альтернативные методы лечения, например использование иммуностимулятора Уро-Ваксом® для профилактики рецидивирующих ИМП. Это подтверждают результаты многоцентровой наблюдательной программы FLORA, в ходе ко-

торой оценивалась эффективность терапии рецидивирующих ИМП препаратами Супракс® Солютаб® и Уро-Ваксом®²⁰. Длительное наблюдение за пациентками с рецидивирующим циститом, получавшими лечение препаратами Супракс® Солютаб® и Уро-Ваксом®, показало высокую эффективность такого терапевтического подхода, приведшего к статистически значимому ($p < 0,001$) снижению числа и продолжительности рецидивов (на 93 и 94% соответственно), а также к уменьшению средней продолжительности антибиотикотерапии (на 90%).

Подводя итог, профессор Г.Г. Кривобородов подчеркнул необходимость персонализированного подхода к лечению пациентов с инфекциями мочевыводящих путей: «Недаром выдающийся древнегреческий врач Гиппократ в свое время сказал, что нужно лечить больного, а не болезнь».

Заключение

В ходе проведенной дискуссии специалисты пришли к выводу о необходимости рационального подхода к лечению СНМП при ДППЖ и гиперактивного мочевого пузыря, а также инфекций мочевых путей с использованием современных оригинальных препаратов или качественных дженериков. Приведенные данные показывают, что линейка препаратов компании «Астеллас», включающая Омник®, Омник ОКАС®, Везомни®, Везикар®, Бетмига®, Супракс® Солютаб® и Уро-Ваксом®, в полной мере соответствует всем требованиям, предоставляя практикующим врачам широкий выбор лекарственных средств с доказанной эффективностью и безопасностью. ☺

Подготовила С. Евстафьева

¹⁸ Oteo J., Orden B., Bautista V. et al. CTX-M-15-producing urinary *Escherichia coli* O25b-ST131-phylogroup B2 has acquired resistance to fosfomicin // J. Antimicrob. Chemother. 2009. Vol. 64. № 4. P. 712–717.

¹⁹ Зырянов С.К. Исследование сравнительной кинетики растворения препаратов Цефиксима // Фарматека. 2016. № 10. С. 67–71.

²⁰ Лоран О.Б., Коган М.И., Синякова Л.А. и др. Рациональная терапия рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей. Результаты проспективной наблюдательной программы по оценке эффективности и безопасности применения препаратов Цефорал® Солютаб® и Уро-Ваксом® у пациенток с рецидивирующими неосложненными инфекциями нижних мочевыводящих путей (FLORA) // Урология. 2015. № 4. С. 11–18.

123182, Россия, Москва,
ул. Пехотная, д. 3, стр. 3



Тел./факс: (499) 196-10-11
E-mail: rosdialysis@mail.ru

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ «РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО»

Уважаемые партнеры!

От имени Российского диализного общества разрешите выразить вам признательность за многолетнее плодотворное сотрудничество и пригласить к участию в мероприятиях, планируемых РДО в 2017 г.

1. Научно-практическая конференция, приуроченная к Всемирному дню почки – 2017 (рабочее название «Заболевание почек и ожирение»)

Планируемая дата проведения: **10 марта.**

Место проведения: **Россия, Москва.**

2. X научно-практическая конференция РДО Приволжского федерального округа

Планируемые даты проведения: **13–14 апреля.**

Место проведения: **Россия, Саратов.**

3. Научно-практическая конференция «Дни нефрологии в Санкт-Петербурге – 2017», в рамках которой состоится XI Общероссийская конференция РДО и XVI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ курс ISN)

Планируемые даты проведения: **18–20 мая.**

Место проведения: **Россия, Санкт-Петербург.**

4. VI научно-практическая конференция РДО Сибирского федерального округа

Планируемые даты проведения: **22–23 сентября.**

Место проведения: **Россия, Новосибирск.**

5. IX региональная конференция РДО в Северо-Западном федеральном округе

Планируемые даты проведения: **9–10 декабря.**

Место проведения: **Россия, Санкт-Петербург.**

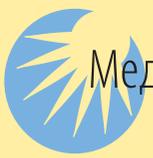
Контакты:

председатель РДО Андрусёв А.М.,

тел.: (499) 196-3122; e-mail: am_andrusev@mail.ru

ответственный секретарь РДО Водорезова А.В.,

тел./факс: (499) 196-1011; (965) 137-0352; e-mail: rosdialysis@mail.ru, сайт: www.nephro.ru



Витапрост, АндроДоз и НейроДоз в практике врача-уролога

На симпозиуме, проведенном при поддержке компании «Штада», эксперты совместно с аудиторией в формате интерактивной дискуссии обсудили ряд актуальных вопросов. Так, были рассмотрены наиболее оптимальные методы диагностики и лечения мужского бесплодия, включая применение антиоксидантного комплекса АндроДоз, схема реабилитации пациентов после инвазивных урологических вмешательств с использованием препарата Витапрост, алгоритм ведения пациентов с преждевременным семяизвержением и перспективы назначения этим больным аминокислотного комплекса НейроДоз.



Профессор, д.м.н.
А.Г. Мартов

Для того чтобы более детально обсудить обоснованность выбора тактики лечения, направленной на реабилитацию пациентов после инвазивных урологических вмешательств, заместитель председателя Российского общества урологов, заведующий отделением урологии ГKB № 57 г. Москвы, д.м.н., профессор Алексей Георгиевич МАРТОВ предложил разобрать клинический случай из врачебной практики.

Клинический случай

Пациент X., 46 лет. Первый раз сдал анализ крови на простат-

Реабилитация пациентов после инвазивных урологических вмешательств

специфический антиген (ПСА) – 4,6 нг/мл. Жалоб нет. Сексуально активен: 23 балла по Международному индексу эректильной функции (International Index of Erectile Function – ИИЭФ). Препараты не принимает, сопутствующих заболеваний нет, лабораторные анализы в норме.

Профессор А.Г. Мартов обратился к аудитории с предложением определить дальнейшую тактику ведения пациента X., выбрав один из следующих алгоритмов методом интерактивного голосования:

- 1) пальцевое ректальное исследование простаты, анализ на ПСА, динамическое наблюдение, мониторинг ПСА через три месяца;
- 2) пальцевое ректальное исследование, индекс здоровья простаты (Prostate Health Index), трансректальное ультразвуковое исследование/магнитно-резонансная томография или биопсия простаты;
- 3) пальцевое ректальное исследование простаты, антибиоти-

котерапия, массаж простаты, физиотерапия.

Большинство участников симпозиума проголосовали за первый алгоритм (77%), почти в три раза меньше – за второй (23%).

Пациенту X. было проведено дообследование. Пальцевое ректальное исследование показало незначительное увеличение предстательной железы, эластическую консистенцию, срединную бороздку, сглаженную, без очаговых изменений. По данным трансректального ультразвукового исследования – простата 32 см³, диффузно неоднородная, в периферической зоне правой доли определяется гипоехогенный очаг 4 мм в диаметре. Секрет простаты в пределах нормы. После этого пациент еще дважды пересдавал анализ на ПСА в разных лабораториях: в первом случае ПСА был равен 4,3 нг/мл, во втором – 3,9 нг/мл.

Профессор А.Г. Мартов предложил аудитории выбрать один из двух вариантов дальнейшей так-



Сателлитный симпозиум компании «Штада»

тики ведения больного – проведение биопсии простаты или динамическое наблюдение. Голоса разделились почти поровну – чуть больше участников высказались за динамическое наблюдение (57%), чуть меньше – за биопсию простаты (43%). «Мы в нашей клинике пошли на проведение трансректальной биопсии предстательной железы», – уточнил докладчик.

Согласно гистологическому заключению, пациент Х. имел доброкачественную гиперплазию предстательной железы, хроническое воспаление. Ему в течение пяти дней после процедуры проводилась стандартная антибактериальная (ципрофлоксацин 250 мг два раза в сутки перорально), противовоспалительная (индометацин 50 мг по одному суппозиторию два раза в сутки) и гемостатическая терапия.

При повторном визите через месяц пациент, жалуясь на тупые боли в промежности, учащенное мочеиспускание, отсутствие либидо, ухудшение половой жизни, попросил «стекла» для предъявления в другой клинике, поскольку решил, что у него рак. Что делать в данном случае: дать пациенту запрос на «стекла» и посоветовать обратиться к другому врачу либо выполнить пальцевое ректальное исследование простаты, трансректальное ультразвуковое исследование простаты, назначить ана-

лизы? Подавляющее большинство (96%) аудитории проголосовали за очередное обследование.

Данные проведенной диагностики показали следующее:

- ✓ результаты по Международной шкале оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы (International Prostate Symptom Score – IPSS) – 16 баллов;
- ✓ качество жизни (Quality of life – QoL) – 3 балла;
- ✓ ПЕФ – 15 баллов;
- ✓ оценка по Визуальной аналоговой шкале – 7 баллов;
- ✓ скорость мочеиспускания – 10 мл/с;
- ✓ объем простаты – 34 см³, без очаговых изменений;
- ✓ третья порция мочи – лейкоциты 9 в п/зр, эритроциты 8 в п/зр;
- ✓ посев третьей порции мочи стерилен.

Далее аудитория выбирала из пяти вариантов реабилитационной тактики после инвазивных диагностических вмешательств: фторхинолоны, физиотерапия/массаж, альфа-адреноблокаторы, ингибиторы фосфодиэстеразы пятого типа, растительные препараты. Согласно данным интерактивного голосования, врачи предпочли назначить альфа-адреноблокаторы (39%), фторхинолоны (30%) и растительные препараты (17%).

Профессор А.Г. Мартов представил выбранную для пациента Х. тактику реабилитации с успешным исходом. На первом этапе

реабилитации после инвазивных диагностических и различных эндouroлогических вмешательств – Витапрост форте по одному суппозиторию один раз в сутки в течение десяти дней, на втором этапе – Витапрост перорально по одной таблетке один раз в сутки в течение десяти дней.

Витапрост обладает органопротективным свойством в отношении предстательной железы. Он снижает отек, восстанавливает ткани, улучшает кровообращение в стенке мочевого пузыря, уменьшает лейкоцитарную инфильтрацию и нормализует микроциркуляцию без антибактериального, агрессивного воздействия. Клинические эффекты препарата Витапрост заключаются прежде всего в снижении показателей IPSS и повышении показателей качества жизни, а также в уменьшении дискомфорта, степени лейкоцитурии, нормализации показателей спермы.

Обе лекарственные формы Витапроста демонстрируют хорошую эффективность и переносимость. «Накопленный опыт позволяет нам рекомендовать к применению суппозитории ректальные Витапрост форте в течение десяти дней и таблетки Витапрост в течение десяти дней в качестве реабилитационной схемы после проведения инвазивных урологических вмешательств», – подчеркнул профессор А.Г. Мартов в заключение.

Урология

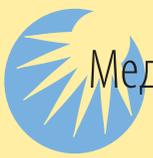
Трудности в диагностике мужского бесплодия

Считается, что супружеская пара – единое целое с точки зрения репродуктивного здоровья и в 40–50% причиной бесплодного брака становится именно мужской фактор. Поэтому, как отметил профессор кафедры урологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, д.м.н. Игорь Алексеевич КОРНЕЕВ, беременность в бра-

ке, наступившая в течение года регулярной половой жизни без предохранения, фактически является критерием, позволяющим отличить мужчину фертильного от мужчины субфертильного. Затем профессор И.А. Корнеев постарался вместе с участниками симпозиума определить наиболее оптимальные диагностические и лечебные подходы к лечению мужского бесплодия на примере клинического наблюдения.



Профессор, д.м.н.
И.А. Корнеев



Результаты многоцентрового исследования продемонстрировали, что антиоксидантная терапия с применением комплекса Андродоз при патозооспермии и иммунном бесплодии приводит к увеличению концентрации и подвижности, улучшению морфологии сперматозоидов и, следовательно, может быть полезна в клинической практике

Клиническое наблюдение

На приеме – супружеская пара: 27-летний мужчина и 25-летняя женщина. Обратились с жалобой на невозможность зачать ребенка на протяжении года регулярной половой жизни без предохранения от беременности. Ранее беременностей не было. Анамнез мужчины ничем не отягощен. Объективно: без особенностей. Признаки патологии наружных половых органов не определяются. Представленные пациентом данные спермограммы показывают: объем эякулята – 2,7 мл, количество сперматозоидов в эякуляте – 111 млн, в 1 мл – 41 млн, общая подвижность составляет 53%, прогрессивно подвижных А+В – 47%, морфологически нормальных форм – только 3%. Заключение по спермограмме – тератозооспермия.

Для того чтобы определить дальнейшую тактику ведения пациентов, профессор И.А. Корнеев предложил аудитории выбрать один из следующих вариантов:

- 1) продолжать попытки зачатия естественным путем, лабораторное и инструментальное обследование не требуется;
- 2) провести лабораторное и инструментальное обследование для выявления факторов, снижающих фертильный потенциал;
- 3) прибегнуть к методам вспомогательных репродуктивных технологий;

4) повторить спермограмму, при сохранении патозооспермии рекомендовать лабораторное и инструментальное обследование для выявления факторов, снижающих фертильный потенциал.

Подавляющее большинство участников симпозиума (96%) выбрали четвертый вариант ответа.

Сопоставление данных спермограммы пациента с референтными интервалами позволяет сделать заключение о наличии нормозооспермии. Докладчик заинтересовался, о чем, по мнению слушателей, свидетельствует нормозооспермия, предложив следующие варианты ответа:

- ✓ зачатие с высокой вероятностью произойдет естественным путем;
- ✓ у мужчины нет заболеваний половых органов;
- ✓ показатели эякулята у него выше средних в популяции;
- ✓ ничего из перечисленного.

Большинство участников интерактивного голосования (65%), как и сам эксперт, выбрали четвертый вариант. Учитывая вариабельность показателей при патозооспермии, для их интерпретации необходимо проводить не менее двух спермограмм. При выявлении повторной тератозооспермии показано обследование.

Профессор И.А. Корнеев попросил участников симпозиума ответить на вопрос – следует ли выполнять ультразвуковое исследование органов мошонки всем мужчинам при обращении по поводу бесплодия в браке? Более половины присутствующих (57%) проголосовали за выполнение ультразвукового исследования органов мошонки только при наличии подозрительных изменений при объективном обследовании. Однако в рекомендациях Российского общества урологов и Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology) указано, что ультразвуковое исследование органов мошонки – это элемент стандартного обследования, наряду со сбором

анамнеза, данными объективного обследования и спермограммой. Поэтому его рекомендуется проводить всем мужчинам, обращающимся по поводу бесплодия. Профессор И.А. Корнеев также пояснил, что пациенту с бесплодием, у которого с помощью ультразвукового исследования органов мошонки выявлен двусторонний тестикулярный микролитиаз яичек, показана биопсия яичек. Такие пациенты находятся в группе риска развития карциномы *in situ*. В случае отрицательного результата биопсии пациент должен до 50-летнего возраста проводить мониторинг состояния яичек и при появлении уплотнения обратиться к врачу.

Вернувшись к клиническому наблюдению, докладчик констатировал, что мужчине с помощью вышеперечисленного алгоритма обследования был поставлен диагноз «идиопатическое бесплодие». Он предложил участникам симпозиума исключить из пяти предложенных вариантов лечения тот вариант, который противопоказан при идиопатическом бесплодии:

- ✓ гонадотропины;
- ✓ кломифена цитрат;
- ✓ тестостерон;
- ✓ антиоксиданты;
- ✓ вспомогательные репродуктивные технологии.

Подавляющее большинство (88%) выбрали правильный ответ, проголосовав против назначения терапии препаратами тестостерона. В рамках реальной клинической практики назначение тестостерона пациентам, страдающим мужским идиопатическим бесплодием, неуместно, поскольку препараты тестостерона угнетают продукцию лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, что приводит к бесплодию.

Что может помочь мужчине в этой ситуации? В настоящее время уже накоплена достаточная доказательная база в пользу терапии антиоксидантами, которая как минимум на 10–30% повышает



Сателлитный симпозиум компании «Штада»

шансы на зачатие и рождение живого ребенка и при этом хорошо переносятся.

Учитывая значимость проблемы, рекомендуется использовать качественные и безопасные антиоксиданты. Одним из хорошо зарекомендовавших себя антиоксидантов является комплекс АндроДоз, в состав которого входят L-аргинин, L-карнитин, L-карно-

зин, коэнзим Q₁₀, глицирризиновая кислота, цинк, селен, витамины E и A. В исследовании А.И. Неймарка и соавт. (2013) было показано преимущество применения у мужчин с нарушением фертильности комплекса АндроДоз по сравнению с терапией L-карнитином. Прием комплекса АндроДоз способствовал улучшению параметров семени и повышению уровня фертильнос-

ти. Результаты многоцентрового исследования А.А. Камалова и соавт. (2014) продемонстрировали, что антиоксидантная терапия с применением комплекса АндроДоз при патозооспермии и иммунном бесплодии приводит к увеличению концентрации и подвижности, улучшению морфологии сперматозоидов и, следовательно, может быть полезной в клинической практике.

Выявление и лечение преждевременной эякуляции

Преждевременное семяизвержение считается одной из значимых медико-социальных проблем прежде всего в силу своей распространенности. По данным, представленным профессором кафедры урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н. Никой Джумберовичем АХВЛЕДИАНИ, в популяции преждевременная эякуляция имеет место у 30% мужчин. Преждевременная эякуляция не только существенно снижает качество жизни мужчины, но и негативно влияет на прочность супружеских отношений и в конечном итоге на демографические показатели. Профессор Н.Д. Ахвледиани разоблачил с участниками симпозиума клинический случай по преждевременному семяизвержению.

Клинический случай

Пациент М., 28 лет. С момента начала половой жизни (с 16 лет) при первом и последующих за сутки половых актах с единственной

партнершей (супругой) отмечает ускоренное семяизвержение – менее чем через 60 секунд после пенетрации. Примерно в 40% имеет место эякуляция до пенетрации. Три года назад он обратился в поликлинику по месту жительства, где ему диагностировали хронический простатит (данные обследования пациент не представил). Проведенное антибактериальное и противовоспалительное лечение эффекта не дало. При повторном обращении получил рекомендацию принимать ингибитор фосфодиэстеразы пятого типа силденафил по 50 мг за один час до полового акта. Повторное лечение тоже оказалось неэффективным. После этого он обратился в амбулаторное отделение НИИ урологии и репродуктивного здоровья человека.

С целью систематизации предъявленных жалоб пациенту М. провели анкетирование по опроснику «Критерий преждевременного семяизвержения», на все вопросы пациент ответил положительно.

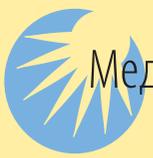


Профессор, д.м.н.
Н.Д. Ахвледиани

При анкетировании по шкале ПЕФ набрал 23 балла. Пациенту также был проведен лидокаиновый тест с отрицательным результатом. Данные осмотра: телосложение гиперстеническое, оволосение по мужскому типу, наружные половые органы развиты правильно, головка полового члена прикрыта крайней плотью, которая свободно смещается. При пальцевом ректальном исследовании – простата нормальных размеров, мягко-эластической консистенции, симметричная, безболезненная во всех отделах.

Профессор Н.Д. Ахвледиани предложил аудитории определить, какой формой преждевременного семяизвержения страдает пациент – первичной, вторичной или вариательной. Порядка 65% респондентов высказались за первичную форму, с чем согласился и эксперт, уточнив, что у пациента – первичная форма преждевременного семяизвержения *ejaculatio ante portas*.

Первичная форма преждевременной эякуляции может быть связана только с тремя факторами: во-первых, с дисрегуляцией серотонина из-за дефекта гена транспортера серотонина, во-вторых, с повышенной чувствительностью головки полового члена, в-третьих, с короткой уздечкой полового члена



НейроДоз – это российский многокомпонентный комплекс для применения у мужчин с преждевременной эякуляцией. В состав комплекса НейроДоз входят прекурсоры серотонина (аминокислоты L-триптофан и L-глутамин), предположительно способствующие его синтезу в соответствующих нейронах мозга

Преждевременным называется семяизвержение, возникающее постоянно или периодически, без должного контроля над ним до введения полового члена во влагалище (*ejaculatio ante portas*) или менее чем через две минуты после пенетрации (*ejaculatio praecox*). Согласно определению Международной ассоциации сексуальной медицины (International Society for Sexual Medicine) и Европейской ассоциации урологов, при первичном преждевременном семяизвержении эякуляция наступает до пенетрации или приблизительно через минуту после нее, при вторичном, или приобретенном – при продолжительности полового акта до трех минут и менее. Первичное преждевременное семяизвержение констатируется при возникновении нарушения с момента сексуального дебюта, вторичное – при наличии в анамнезе периода половой жизни с нормальной продолжительностью коитуса. Преждевременное семяизвержение сопровождается беспокойностью мужчины состоянием эякуляторной функции, сексуальной неудовлетворенностью партнерши и межличностными конфликтами в паре.

Докладчик также обратился к коллегам с просьбой определить вероятный генез данного сексуального нарушения из следующих вариантов:

✓ гиперчувствительность головки полового члена;

- ✓ дисрегуляция церебрального серотонина ввиду особенностей генотипа гена серотонинового транспортера;
- ✓ короткая уздечка полового члена;
- ✓ хронический простатит;
- ✓ эректильная дисфункция.

Подавляющее большинство (96%) проголосовали за такой вариант вероятного генеза, как дисрегуляция церебрального серотонина.

Н.Д. Ахвледиани пояснил, что первичная форма преждевременной эякуляции может быть связана только с тремя факторами: во-первых, с дисрегуляцией серотонина из-за дефекта гена транспортера серотонина; во-вторых, с повышенной чувствительностью головки полового члена; в-третьих, с короткой уздечкой полового члена. В рассматриваемом клиническом примере отрицательный лидокаиновый тест исключает сенсорный компонент. Симптоматический хронический простатит (по данным жалоб), нарушения эрекции (по данным анкетирования ПЕФ) и короткая уздечка полового члена (по данным осмотра) отсутствуют, что также исключает их каузальную роль в имеющемся сексуальном нарушении. Следовательно, поставленный аудиторией диагноз является верным. Существуют неопровержимые доказательства роли нарушения накопления серотонина в синаптических щелях серотонинергических нейронов зависимо от полиморфизма гена транспортера серотонина в генезе первичного преждевременного семяизвержения.

Какой метод лечения правомочен у этого пациента? Таким был следующий вопрос, адресованный профессором Н.Д. Ахвледиани коллегам, для чего были предложены пять вариантов ответа:

- 1) селективный ингибитор обратного захвата серотонина пароксетин (30 мг один раз в день) по требованию;
- 2) НейроДоз по две капсулы два раза в день в течение одного месяца;

- 3) нанесение местных антисептиков на головку полового члена за десять минут до полового акта;
- 4) имплантация геля гиалуроновой кислоты под кожу головки полового члена;
- 5) селективная пенильная денервация.

93% участников интерактивного голосования высказались за назначение аминокислотного комплекса НейроДоз. «НейроДоз – это российский многокомпонентный комплекс для применения у мужчин с преждевременной эякуляцией, его использование дает хороший результат», – отметил профессор Н.Д. Ахвледиани. В составе комплекса НейроДоз присутствуют прекурсоры серотонина (аминокислоты L-триптофан и L-глутамин), предположительно способствующие его синтезу в соответствующих нейронах мозга. Назначение НейроДоза пациенту М. позволило избавиться от преждевременного семяизвержения, возникающего до введения полового члена во влагалище (*ejaculatio ante portas*).

Заключение

В ходе обсуждения участники симпозиума пришли к выводу, что линейка препаратов компании «Штада» соответствует оптимальному соотношению эффективности и безопасности. Возможности препаратов Витапрост и Витапрост форте при реабилитации пациентов после проведения инвазивных диагностических урологических вмешательств, эффективность и безопасность биологически активной добавки АндроДоз при мужском идиопатическом бесплодии и аминокислотного комплекса НейроДоз при преждевременном семяизвержении доказаны целым рядом исследований. Это позволяет рекомендовать их для широкого применения в клинической практике. 🌐

ВОЗВРАЩЕНИЕ
ЛЕГЕНДЫ
В АПТЕКАХ
С МАРТА 2016 ГОДА



Успешная
комбинация!*

Витапрост® Плюс

Лечение
бактериального
простатита



Регистрационный номер ЛРС-002821/07

Один суппозиторий содержит простаты экстракт 100 мг
(в пересчете на водорастворимые пептиды – 20 мг),
ломефлоксацина гидрохлорид – 400мг

- Два проверенных компонента
- Гарантированный результат**

*AA (American Airlines) — самая сильная стартовая комбинация при игре в покер

**По данным открытого сравнительного рандомизированного клинического исследования, применение препарата Витапрост® Плюс приводит к эрадикации 95—100% микроорганизмов, имеющих установленное значение в этиологии хронического бактериального простатита

Реклама



МОСКВА,
ЦЕНТР
МЕЖДУНАРОДНОЙ
ТОРГОВЛИ

Краснопресненская
набережная,
д. 12



XXIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»

10–13 апреля 2017 года



РЕГИСТРАЦИЯ
И ЗАЯВКИ
УЧАСТНИКОВ
НА САЙТЕ:

www.chelovekilekarstvo.ru

Предварительная
регистрация на сайте
<http://www.chelovekilekarstvo.ru>

Регистрация во время проведе-
ния конгресса – в холле первого
этажа конгресс-центра.

Регистрация для лиц без оплаты
органноса обязательна.



ШКОЛЫ ДЛЯ
ПРАКТИКУЮЩИХ
ВРАЧЕЙ

- ◆ Тезисы для публикации
в сборнике принимаются
до 15 января 2017 г.
- ◆ Полная информация о
конгрессе размещена на сайте
<http://www.chelovekilekarstvo.ru>

КОНКУРСЫ
НАУЧНЫХ РАБОТ
МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ
И СТУДЕНЧЕСКИХ
НАУЧНЫХ РАБОТ

- ◆ В конкурсе научных работ
молодых ученых могут
участвовать лица в возрасте
до 35 лет без ученой степени
- ◆ В конкурсе студенческих
научных работ могут
участвовать студенты
4-6 курсов медицинских
и фармацевтических вузов
- ◆ В студенческих работах
допускается один
соавтор-студент



Общие вопросы: info@chelovekilekarstvo.ru

Тезисы: tesis@chelovekilekarstvo.ru

Выставка: stend@chelovekilekarstvo.ru

Научная программа, школы, конкурсы, договоры: trud@chelovekilekarstvo.ru

109029, г. Москва, ул. Нижегородская, 32, стр. 4, оф. 202, Тел./факс: +7 (499) 584 4516





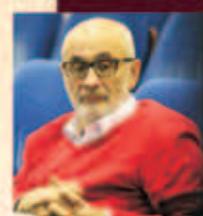
Дорогие коллеги!

ПРИВЕТСТВУЮ ВАС ОТ ИМЕНИ ОРГАНИЗАТОРОВ
ДЕВЯТОЙ ВСЕРОССИЙСКОЙ УРОЛОГИЧЕСКОЙ
ВИДЕОКОНФЕРЕНЦИИ
26-27 ЯНВАРЯ 2017 г.



Сегодня в России под эгидой различных профессиональных объединений урологов проводится множество научных форумов, посвященных различным аспектам урологии.

Мы видим своей основной задачей объединение урологов различных специализаций для открытого и беспристрастного обмена опытом, выработки единой позиции по наиболее важным вопросам науки и практики, ведь логическим завершением всякого научного исследования является успешно проведенное оперативное вмешательство и исцеление больного.



Формат конференции позволит участникам наглядно проследить ход операции, получить полное представление об анатомических ориентирах и демонстрируемой методике оперативного лечения. В непосредственном контакте с выдающимися урологами вы сможете не только увидеть, но и стать участником обсуждения всех технических приемов проведения операций, возможно критически взглянув на представленную точку зрения.

К участию в работе конференции приглашаются специалисты из всех регионов России, стран СНГ, зарубежные коллеги.

Обращаем ваше внимание, что в этом году в ходе конференции будет произведен отбор лучших фильмов для Всемирного видеouroлогического конгресса, который состоится в Санкт-Петербурге в 2018 г.

Мы надеемся, что наша конференция стала еще одной славной традицией в истории отечественной урологии.

С нетерпением жду нашей встречи.

Искренне ваш,

Сергей Петрович Даренков



Для желающих выступить с докладами

необходимо на адрес: urovideo@yandex.ru

прислать Ф.И.О., ученое звание, место работы, название доклада, в ответ будут высланы логин и пароль для возможности загрузки материалов по протоколу FTR на сайте конференции

www.urovideo.ru (см. информацию по загрузиванию видеофайлов в разделе Видеоматериалы - правила по предоставлению видеоматериалов).

20 декабря 2016 г. заканчивается прием видеofilмов, которые будут представлены в виде докладов на конференции и материалов конференции на DVD-диске.

Авторские права защищены обязательной ссылкой на сборник и автора фильма.

Материалы будут опубликованы после утверждения сборника на заседании членов организационного комитета конференции.



Технический организатор:

«ВИДЕОМЕД» sobilen@mail.ru, darenkov@list.ru

Информационная поддержка: журнал «Кремлёвская медицина»

Специальное издание для урологов «Урология сегодня»

Фонд «Вместе против рака»

UroWeb.ru

Инъекционная эффективность в таблетках*

при циститах
и пиелонефритах²



№1 в назначениях
антибиотиков¹

Супракс[®] Солютаб[®]

цефиксим

Препарат выбора для терапии
неосложненных ИМП в условиях
растущей резистентности
к фторхинолонам^{3,5}

- Высокая активность в отношении *E. coli*⁴⁻⁶
- Высокая концентрация в моче и тканях⁷⁻⁹
- Удобный режим дозирования 1 раз в день²



ЛСР-005995/10 от 25.06.2010

* Яковлев С. В., Довгань Е. В. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. №6, 2014 г., стр. 4-6.

1. Препараты компании Астеллас занимают первое место по назначениям врачами антибиотиков в крупнейших городах России. Настоящая информация основана на исследовании, проводимых ООО «Синовейт Комкон», и действительна по состоянию на апрель 2016 года.
2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Супракс[®] Солютаб[®] (ЛСР-005995/10-250610). С инструкцией можно ознакомиться на сайте ГРЛС: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=858258t
3. Синякова Л. А., Косова И. В. Антимикробная терапия неосложненных инфекций мочевых путей. *Consilium medicum*, 2014 (16), №7, с. 29-33.
4. Kresken M. et al. Comparative in vitro activity of oral antimicrobial agents against Enterobacteriaceae from patients with community-acquired urinary tract infections in three European countries. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: 63.e1-63.e5.

5. Яковлев С. В., Рафальский В. В., Сидоренко С. В. и соавт. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации. Москва: Издательство «Пре100 принт», 2014. 121 с.
6. Палагин И. С. и соавт. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2012, Том 14, № 4, с. 280-302.
7. Гаджиева З. К. Особенности подхода к диагностике и лечению рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей. *Урология*, 2013, №3, с. 84-91.
8. Stone J. W. et al. Cefixime, in-vitro activity, pharmacokinetics and tissue penetration *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (1989) 23, 221-228.
9. Leroy A. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995. 39 (6): 1240-1242.

Информация для специалистов здравоохранения с распространением на специализированных мероприятиях

АО «Астеллас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16. Тел. +7(495) 737-07-56. Факс +7 (495) 737-07-50.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ