

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

35
2015

*урология
и нефрология №4*

Актуальное интервью

Профессор Д.Ю. ПУШКАРЬ
о первой Московской урологической школе

Стандарты лечения

Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов 2015 года по ведению пациентов с острой неосложненной инфекцией нижних мочевых путей

Клиническая эффективность

Первая линия лечения гиперактивного мочевого пузыря: преимущества толтероидина

Антиоксиданты в комплексной терапии воспалительных заболеваний мочеполового тракта

**X Всероссийская
научно-практическая конференция**

**«Рациональная фармакотерапия
в УРОЛОГИИ – 2016»**

11–12 февраля 2016 г.

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

В программе конференции:

- Представление новых Федеральных клинических рекомендаций «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» 2015 г.
- Обсуждение изменений в Европейском руководстве по урогенитальным инфекциям 2015 г.
- Резистентность к антибиотикам – растущая угроза, новый план ВОЗ 2015 г. по борьбе с антибактериальной резистентностью
- Антибиотики в урологии. За и против
- Круглый стол по проблеме «Генетическая предрасположенность к мочевой инфекции, мукозальный иммунитет, различные реакции хозяина при асимптоматической бактериурии, цистите и пиелонефрите»
- Рецидивирующий цистит – модификация ответной воспалительной реакции иммунопрепаратом Уро-Ваксом
- Мочевая инфекция, ассоциированная с медицинской помощью (HAUTI)
- Внутрибольничная урогенитальная инфекция – очаги, пути распространения, методы борьбы
- Острый пиелонефрит или уросепсис?
- Уросепсис – причины роста, очаги инфекции и методы лечения и профилактики
- Биопленка-инфекции в урологии
 - Инфекции мужских половых органов
- Принципы антимикробной политики в стационаре
- Принципы антимикробной периоперационной профилактики урологических вмешательств и операций
- Альтернативные методы лечения инфекции мочевых путей
- Дозирование антимикробных препаратов в условиях полирезистентных возбудителей урогенитальной инфекции
 - Основы фармакокинетики антибактериальных препаратов
 - Оригинальные препараты или генерики?
- Роль инфекций, передаваемых половым путем, для урологической инфекции
- Симпозиум по синдрому хронической тазовой боли
- Фитотерапия в урологии
- Метафилактика рецидивов инфекционных камней почек
- Принципы ведения пациентов с мочекаменной болезнью
- Фармакоэкономика лекарственной терапии урологических заболеваний
- Фармакотерапия эректильной дисфункции и преждевременной эякуляции
- Расстройства мочеиспускания, возможности фармакотерапии
- Андрогендефицитные состояния
- Антисептики, дезинфектанты и внутрибольничная инфекция
- Нежелательные побочные действия лекарственных препаратов

В работе конференции примут участие:

Ведущие российские и зарубежные эксперты, члены Европейского общества инфекций в урологии:
Florian Wagenlehner (Германия), **Metek Çek** (Турция), **Björn Wullt** (Швеция), **Wolfgang Weidner** (Германия).

Организаторы конференции:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
- Российское общество урологов

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) 367-17-17, 367-75-87**

Размещение тезисов. Прием тезисов до 7 декабря 2015 г. по адресу: medforum2008@mail.ru.
Информация об условиях публикации тезисов на сайте НИИ урологии www.uro.ru

Условия участия. Участие для врачей бесплатное. Регистрация участников конференции на сайте www.uro.ru.
Окончание online-регистрации – 8 февраля 2016 г.
По вопросам участия в выставочной экспозиции и спонсорской поддержки обращаться в компанию «Медфорум».
Телефон: **(495) 234-07-34**, доб. 119, e-mail: n.titova@medforum-agency.ru

Генеральный информационный спонсор:



Информационные спонсоры:



Организатор выставочной экспозиции:



РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

7–11 декабря 2015



ЗА ЗДОРОВУЮ ЖИЗНЬ

Международный форум по профилактике неинфекционных заболеваний и формированию здорового образа жизни



ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

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



ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ

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



 **ЭКСПОЦЕНТР**
МОСКВА



реклама

123100, Россия, Москва,
Краснопресненская наб., 14
Единый справочно-
информационный центр:
8 (499) 795-37-99
E-mail: centr@expocentr.ru
www.expocentr.ru,
экспоцентр.рф



Организаторы:

- Государственная дума ФС РФ
- Министерство здравоохранения РФ
- ЗАО «Экспоцентр»

При поддержке:

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

12+



VIII Всероссийская урологическая видеоконференция

Оперативное лечение заболеваний органов мочеполовой системы

28–29 января 2016 года

Москва, Ленинский проспект, д. 158, гостиница «Салют»

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
КАФЕДРА УРОЛОГИИ РОССИЙСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ДРУЖБЫ НАРОДОВ ПРИГЛАШАЕТ ВАС И ВАШИХ КОЛЛЕГ ПРИНЯТЬ УЧАСТИЕ В VIII ВСЕРОССИЙСКОЙ УРОЛОГИЧЕСКОЙ ВИДЕОКОНФЕРЕНЦИИ

Организатор: Кафедра урологии Российского университета дружбы народов

При поддержке:

Российского общества урологов,
Российского общества онкоурологов,
Московского общества урологов

Председатели:

Аляев Ю.Г., Даренков С.П., Каприн А.Д., Лоран О.Б., Матвеев В.Б., Пушкарь Д.Ю.

Сопредседатели:

Алексеев Б.Я., Бектимиров Р.Г., Велиев Е.И., Газимиев М.А., Живов А.В., Коган М.И., Костин А.А., Курбатов Д.Г., Медведев В.Л., Перепечай В.А., Петров С.Б.

Формат конференции – видеодоклады (7-8 минут), позволяющие изучить актуальные практические и теоретические вопросы оперативного лечения урологических заболеваний.

Основные темы:

- Оперативная андрология
- Реконструктивная урология
- Лапароскопические операции в урологии
 - Онкоурология
 - Эндоурология
 - Урогинекология

В рамках конференции пройдут:

Круглые столы, посвященные вопросам реконструктивной урологии, онкоурологии, инфекций мочеполовых путей, андрологии.

Технический организатор:

«ВИДИОМЕД»

sobilen@mail.ru, darenkov@list.ru

Информационная поддержка:

Специальное издание для урологов “Урология сегодня”
Фонд “Вместе против рака”

Эффективная фармакотерапия. 35/2015. Урология и нефрология. № 4

ISSN 2307-3586

Главный редактор

член-корр. РАМН, 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. О.Д. ОСТРОУМОВА

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. СИНИЧКИН

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 С. НОВИКОВ

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Отпечатано в типографии

ООО «Юнион Принт». Тираж 8500 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную версию

журнала на сайте www.umedp.ru

Редакция не несет ответственности за содержание

рекламных материалов

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения

редакции журнала. Мнение редакции может не

совпадать с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации,

должны быть ознакомлены с инструкциями

для авторов и публичным авторским договором.

Информация размещена на сайте www.umedp.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен

в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Содержание

Люди. События. Даты

Профессор Д.Ю. ПУШКАРЬ:
«Врачи хотят заниматься самообразованием» 6

Стандарты лечения

К.Л. ЛОКШИН
Неосложненные инфекции нижних мочевых путей у взрослых –
обзор обновленных клинических рекомендаций
Европейской ассоциации урологов 8

Клинические исследования

О.В. ТЕОДОРОВИЧ, М.И. АБДУЛЛАЕВ, М.Н. ШАТОХИН,
Г.Г. БОРИСЕНКО
Витапрост Форте в лечении доброкачественной гиперплазии
предстательной железы 14

Клиническая эффективность

Г.Г. КРИВОБОРОДОВ
Толтеродин в лечении гиперактивного мочевого пузыря 18

С.Ю. КАЛИНЧЕНКО, И.А. ТЮЗИКОВ, Л.О. ВОРСЛОВ,
Ю.А. ТИШОВА, Е.А. ГРЕКОВ, А.М. ФОМИН
Пролонгированная инъекционная форма тестостерона ундеcanoата
для лечения мужского гипогонадизма: опыт 10-летнего
клинического применения – от истории создания
до современной доказательной базы
эффективности и безопасности 24

А.Ю. ПОПОВА, С.И. ГАМИДОВ, Р.И. ОВЧИННИКОВ
Использование антиоксидантов в комбинированной терапии
мужского бесплодия при воспалительных заболеваниях 34

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RAMSci 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.

O.D. OSTROUMOVA, 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 D.Yu. PUSHKAR: 'Physicians Want to Self-Educate' 6

Treatment Standards

K.L. LOKSHIN

Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection in Adults –
a Review of Renewed Clinical Recommendations
of the European Association of Urology 8

Clinical Studies

O.V. TEODOROVICH, M.I. ABDULLAYEV,

M.N. SHATOKHIN, G.G. BORISENKO

Vitaprost Forte in Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia 14

Clinical Efficacy

G.G. KRIVOBORODOV

Tolterodine in the Treatment of Overactive Bladder 18

S.Yu. KALINCHENKO, I.A. TYUZIKOV, L.O. VORSLOV,

Yu.A. TISHOVA, Ye.A. GREKOV, A.M. FOMIN

A Prolonged Release Injectable Testosterone Undecanoate
for Treatment of Male Hypogonadism: a 10-Year Experience
of Clinical Usage – from a Story of Development to the Modern
Evidence-Based Efficacy and Safety 24

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

Use of Antioxidants in a Combination Therapy
of Male Infertility during Inflammatory Diseases 34

X Междисциплинарная научно-практическая конференция АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ УРОЛОГИИ И ГИНЕКОЛОГИИ

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



25 ноября 2015 г.

с 9.00 до 17.30

Место проведения: Санкт-Петербург, ПетроКонгресс
(ст. м. «Чкаловская», Лодейнопольская ул., д. 5)

Требования по предоставлению материалов для тезисов

Рекомендуемый объем тезисов не более 2 страниц формата А4, шрифт Times New Roman, размер 12, через 1,5 интервала; с полями по каждому краю 2 см. Название материалов должно располагаться по центру, составлять не более 2-х строк. Указываются фамилии и инициалы авторов, ученые степени, место работы (организация). В списке литературы указывается не более 5 источников. В материалах не должен присутствовать графический материал. Материалы принимаются Оргкомитетом по электронной почте urgym@yandex.ru до 1 сентября 2015 г.

Требования к оформлению статей

Публикация статей по материалам конференции будет осуществляться в журнале «TERRA MEDICA». Текст статьи должен быть набран через 1,5, объем статьи — 6-8 стр. для оригинального исследования и до 10 стр. для обзора или лекции (кегль 12) с полями 2,5 см со всех сторон. Статья должна содержать: титульный лист, ключевые слова на русском и английском языках, резюме на русском и английском языках, введение, материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы, таблицы (не более 3) рисунки (не более 3), подписи к рисункам. Титульный лист содержит название, которое должно быть как можно короче, фамилии и инициалы всех авторов, их ученые степени, должности и место работы, фамилию и контактные телефоны (e-mail) автора, с которым будут вестись переговоры. Фамилии и инициалы всех авторов и места работы должны быть предоставлены на русском и английском языках. Резюме должно быть написано на русском и английском языках, содержать не более 175 слов, кратко характеризовать цель, методы, результаты и выводы исследования. Резюме не должно содержать аббревиатур, сносок или ссылок. Ключевые слова на русском и английском языке — не более 5. Список литературы должен содержать 10-15 источников для оригинальных исследований и до 25 источников для обзоров (лекций). Ссылки выделяются в тексте арабскими цифрами, заключенными в квадратные скобки. Список литературы печатается через полтора компьютерного интервала на отдельном листе. Источники литературы располагаются в порядке цитирования. Список литературы должен быть оформлен в соответствии с ГОСТом 7.80-2000.

!!! Оргкомитет конференции:

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





Профессор Д.Ю. ПУШКАРЬ: «Врачи ХОТЯТ заниматься самообразованием»

В столице 8 и 9 октября 2015 г. будет проходить первая Московская урологическая школа. В течение двух дней лучшие урологи России прочтут лекции по базовым вопросам для московских врачей, параллельно видеотрансляция заседаний охватит более тысячи специалистов из регионов. Научный руководитель школы главный уролог Министерства здравоохранения Российской Федерации и главный уролог Москвы Дмитрий Юрьевич ПУШКАРЬ рассказал, как будет строиться работа нового образовательного проекта.



– Дмитрий Юрьевич, на каких принципах создавалась школа? В чем ее отличие от других образовательных площадок?

– Образование сегодня изменилось. Если раньше оно было скорее посылом к домысливанию, то сегодня люди ищут конкретные алгоритмы. Мне кажется, от этого многое теряется. Мы строим работу школы таким образом, чтобы слушатели не только узнавали последовательность действий, но и ставили перед собой новые вопросы, а главное – хотели искать на них ответы.

Наш проект полностью лишен коммерческого подтекста. Образовательные модули не подразумевают доклады о фармацевтических компаниях и их препаратах, как сегодня часто делается. Мы будем говорить только о проблемах, болезнях и способах их лечения. В медицине ценной может быть лишь та информация, которая не зависит от спонсорских пожеланий.

– Как будет проходить обучение, какие темы будут представлены?

– Мы выбрали формат «2+1». Первые два дня, 8 и 9 октября, будут посвящены теоретическому образованию, а третий, 27 ноября, – практике. Занятия строятся по модульной системе. Обучение будет проходить двумя параллельными потоками. Таким образом, каждый доклад преподаватели прочтут дважды. Это сделано специально, чтобы охватить всю аудиторию и максимально вовлечь каждого специалиста в процесс обсуждения.

В программе «Золотые стандарты урологии», разработанной нами для первой школы, будет четыре модуля, посвященных базовым вопросам урологии:

- 1) онкоурология;
- 2) мочекаменные болезни, реконструкция верхних мочевых путей и травма;



Актуальное интервью

3) доброкачественная гиперплазия предстательной железы и андрология;

4) урогинекология, тазовая реконструкция и нейроурология.

Мы не включили никаких особенных тем и редких случаев, только те вопросы, с которыми урологи встречаются чаще всего. В практический день мы планируем разобрать операции, клинические случаи, провести тесты, видеокурсы.

– Как проходил отбор преподавателей школы?

– Надо понимать, что успех школы будет полностью зависеть от качества подачи материала экспертами. Есть люди, которые способны обучать других, а есть те, кто для этого не создан. Это не значит, что они плохие специалисты, просто преподавание в интерактивном формате имеет свои особенности.

Преподаватели выбраны из числа лидеров специальности, известных как в России, так и за ее пределами. Это люди молодого и среднего возраста, которые владеют современной информацией и иностранными языками, безупречно знают предмет и способны обеспечить высокий уровень преподавания. Они регулярно публикуются и выступают с лекциями и практическими занятиями в разных странах мира.

Преподавательский состав школы объединил ведущих российских урологов, в числе которых Борис Яковлевич Алексеев, Ника Джумберович Ахвледиани, Евгений Ибадович Велиев, Андрей Зиновьевич Винаров, Сафар Исраилович Гамидов, Михаил Юрьевич Гвоздев, Александр Викторович Говоров, Николай Александрович Григорьев, Алексей Викторович Живов, Андрей Владимирович Зайцев, Геворг Рудикович Касян, Григорий Георгиевич Кривобородов, Алексей Георгиевич Мартов, Всеволод Борисович Матвеев и Павел Ильич Раснер.

– Что представляет собой система непрерывного медицинского образования и какое место в ней займет Московская урологическая школа?

– Непрерывное медицинское образование (англ. continuing medical education) появилось в Европе и Америке в 1960–70-е гг. Тогда врачи перешли на систему балльной оценки докладов, семинаров, школ и конгрессов. Постоянное медицинское образование – это экзамен для самого себя. Тебя никто не проверяет, но за свою активность ты получаешь баллы, необходимые для дальнейшей сертификации.

Главный смысл такой системы, на мой взгляд, в том, что она побуждает врача к повышению квалификации, мотивирует посещать курсы, публиковаться, учить языки. Законодательной базы непрерывного медицинского образования в России пока нет, но мы ждем ее появления в ближайшие годы. Решение

не только за государством, но и за нами, за профессиональным сообществом. Мы первыми должны сказать свое слово, и мы говорим, что врачи готовы к этому, они хотят заниматься самообразованием. Это очень важно.

Слушатели Московской урологической школы одними из первых в рамках непрерывного медицинского образования смогут получить баллы, которые будут начислены на электронную накопительную карту московского уролога.

– Как часто будут проходить курсы Московской урологической школы и какое количество специалистов Вы планируете обучить?

– Школа будет проводиться два раза в год. Слушателями могут стать абсолютно все. Городские урологи, работающие в учреждениях, находящихся в ведении Департамента здравоохранения Москвы, обучаются бесплатно, так как данный проект – инициатива департамента. Для всех остальных – столичных врачей из частных, ведомственных клиник, урологов Московской области и других регионов – очное обучение будет платным.

8 октября 2015 г. мы ждем 300 московских врачей в залах, более 1000 зрителей охватит онлайн-трансляция, которая будет организована специально для регионов.

– Возможно ли проведение очной выездной школы в других регионах?

– Все зависит от главных специалистов на местах. Как главный уролог Минздрава России я считаю, что школа должна быть поддержана в регионах, и буду очень рад, если такие проекты найдут отклик. Это предоставит медикам по всей России возможность активнее заниматься самообразованием. Для этого им не придется никуда выезжать – школа с ведущими специалистами придет к ним сама. Кроме того, в качестве преподавателей можно привлекать к проекту и выдающихся местных врачей.

– Что Вы как научный руководитель ожидаете от мероприятия?

– Школа призвана стимулировать врачей разных возрастов быть теми специалистами, которые нужны стране, которые обеспечат прогресс всей медицине. Таковы мои ожидания. Если данное начинание заинтересует людей, то у него есть все шансы стать основным медицинским образовательным проектом в столице. Надеюсь, что при регулярном проведении через несколько лет мы достигнем единообразия и равнодоступности урологической помощи по всей России. ☺

Подробная информация о Московской урологической школе представлена на официальном сайте проекта www.urostandart.moscow.

Урология



Неосложненные инфекции нижних мочевых путей у взрослых – обзор обновленных клинических рекомендаций Европейской ассоциации урологов

К.Л. Локшин

Адрес для переписки: Константин Леонидович Локшин, k_lokshin@hotmail.com

Представлен обзор клинических рекомендаций Европейской ассоциации урологов 2015 г., посвященных лечению острой неосложненной инфекции нижних мочевых путей у взрослых. Подробно рассмотрены и прокомментированы такие вопросы, как дифференциальный диагноз, лабораторная диагностика, критерии выбора антибактериального препарата, наблюдение после лечения.

Ключевые слова: неосложненная инфекция нижних мочевых путей, рекомендации, антибактериальная терапия

Введение

Первая версия клинических рекомендаций по урогенитальным инфекциям Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology) была опубликована в 2001 г. [1], а первое обновление выполнено в 2006 г. В 2010 г. Европейская ассоциация урологов совместно с Международным консультативным советом по урологическим болезням (International Consultations on Urological Diseases) подготовили фундаментальную монографию «Урогенитальные инфекции» [2], которая легла в основу современных клинических рекомендаций. Данная монография находится в свободном доступе на сайте

www.icusid.info (здесь и далее примечания автора даны курсивом). В 2011–2013 г. отдельные главы рекомендаций (касающиеся инфекции мочевых путей (ИМП), сепсиса, бактериального простатита и антибиотикопрофилактики) подверглись правке, была представлена новая классификация ИМП.

В 2015 г. рекомендации были структурированы в соответствии с обновленной классификацией ИМП. В отдельную главу была выделена бессимптомная бактериурия. Это было сделано для того, чтобы подчеркнуть важность ограничения антибактериальной терапии при бессимптомной колонизации мочевых путей

комменсалами. Комменсал – организм, живущий в тесной взаимосвязи с другим организмом и не приносящий ему ни вреда, ни пользы. В главе «Цистит и пиелонефрит у взрослых» впервые были указаны медицинские факторы риска. В целом текст обновленных рекомендаций был существенно сокращен и переформатирован согласно единому шаблону современных «Неонкологических клинических рекомендаций».

В данном обзоре будут рассмотрены только клинические рекомендации по неосложненным циститам у взрослых.

Острые неосложненные инфекции мочевых путей у взрослых включают в себя спорадические или рецидивирующие эпизоды острого цистита или пиелонефрита у здоровых в остальном лиц. ИМП обычно диагностируются у пациенток, не имеющих структурных или функциональных нарушений мочевыводящего тракта и почек, а также сопутствующих интеркуррентных заболеваний, способных оказывать негативное влияние на исход воспалительного процесса [3, 4]. Неосложненные ИМП крайне редко встречаются у мужчин [5].



Эпидемиология, этиология и патофизиология

Приблизительно 50% женщин за свою жизнь имеют хотя бы один эпизод ИМП. По статистике, к 24-летнему возрасту каждая третья женщина как минимум единожды переносит ИМП [6]. Известен ряд важных предрасполагающих факторов развития ИМП у женщин [5, 7, 8]. У женщин репродуктивного возраста это половой акт, использование спермицидов, новый половой партнер, ИМП в анамнезе у матери, ИМП в детском возрасте. У пожилых женщин/женщин в постменопаузе к факторам риска относят наличие ИМП до наступления менопаузы, недержание мочи, атрофический вагинит в связи с эстрогенной недостаточностью, цистоцеле, наличие остаточной мочи, «не-секретирующий» статус по антигенам группы крови (ABO), катетеризацию в анамнезе и ухудшение общего состояния у пожилых пациенток в домах престарелых.

По данным R. Funfstuck и соавт., ИМП (цистит или пиелонефрит) часто встречается при сахарном диабете – данное заболевание признано независимым фактором риска [9].

Оценить роль почечной недостаточности в эпидемиологии ИМП достаточно сложно в связи с широким спектром причин, которые могут к ней приводить [10].

Не вполне определена роль иммуносупрессивных состояний в развитии мочевых инфекций [11]. Так, установлено, что у мужчин с синдромом приобретенного иммунодефицита имеется обратная зависимость между количеством CD4 и частотой бактериурии, особенно при CD4 менее 200 кл/мл [12]. При этом приблизительно у 40% таких пациентов бактериурия протекает бессимптомно, а ее лечение не оказывает положительного влияния на исход заболевания [13]. Спектр возбудителей при остром неосложненном цистите

и остром неосложненном пиелонефрите не различается. В подавляющем большинстве случаев (70–95%) выявляется кишечная палочка, в 5–10% случаев – *Staphylococcus saprophyticus*. Реже обнаруживаются такие представители семейства *Enterobacteriaceae* (кишечные грамотрицательные бактерии), как *Proteus* и *Klebsiella* [14].

Диагностика

Клинический диагноз острого неосложненного цистита с большой вероятностью может быть установлен на основании клинических симптомов (болезненное, учащенное мочеиспускание, императивные позывы) при отсутствии выделений из влагалища и факторов риска осложненных ИМП [4, 15]. *Для исключения как анатомических осложняющих факторов, так и патологических выделений из влагалища необходимо провести физикальное обследование, включая осмотр на гинекологическом кресле.*

У пожилых больных расстройства мочеиспускания зачастую обусловлены не ИМП, а другими урогенитальными заболеваниями [8].

У пациентов с компенсированным сахарным диабетом при отсутствии прочих заболеваний спорадический и даже рецидивирующий цистит может быть отнесен к неосложненной ИМП. Однако у пациентов, длительно страдающих сахарным диабетом, могут развиваться нейрогенные нарушения мочеиспускания, которые требуют признания мочевой инфекции осложненной [9].

У пациентов с умеренной почечной недостаточностью при отсутствии прочих заболеваний, включая структурные или функциональные нарушения мочевых путей или почек, спорадический и рецидивирующий цистит также может рассматриваться как неосложненный ввиду низкой вероятности неблагоприятных исходов.

Неосложненные инфекции мочевых путей обычно диагностируются у пациенток, не имеющих структурных или функциональных нарушений мочевыводящего тракта и почек, а также сопутствующих интеркуррентных заболеваний, способных оказывать негативное влияние на исход воспалительного процесса

Дифференциальный диагноз

Необходимо дифференцировать симптоматические ИМП и бессимптомную бактериурию, которая должна квалифицироваться не как инфекционное заболевание, а скорее как колонизация комменсалами. Бессимптомная бактериурия не требует лечения или скрининга, за исключением клинических ситуаций, при которых она может являться неблагоприятным фактором риска. *Фактически скрининг и лечение в связи с бессимптомной бактериурией целесообразны только у беременных и перед оперативными вмешательствами на мочевых путях.*

Лабораторная диагностика

Общий анализ мочи, в отличие от микроскопии осадка, может быть альтернативой культуральному исследованию в диагностике острого неосложненного цистита.

Тест-полоски с высокой точностью позволяют выявить лейкоцитурию (положительный тест на лейкоцитарную эстеразу) и заподозрить бактериурию (при положительном нитритном тесте). Однако нитритный тест дает положительный результат только в присутствии патогенов, продуцирующих уреазу, прочие микроорганизмы могут остаться невыявленными.

Проведение культурального исследования (посева) мочи показано в следующих ситуациях:



Таблица. Рекомендованные схемы терапии при остром неосложненном цистите у женщин

Препарат	Дневная доза	Продолжительность курса	Комментарии
<i>Препараты выбора</i>			
Фосфомицина трометамол	3 г однократно	Один день	
Макрокристаллический нитрофурантоин	100 мг два раза в сутки	Пять дней	Не назначать при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
Пивмециллинам	400 мг три раза в сутки	Три дня	
<i>Альтернативные препараты</i>			
Ципрофлоксацин	250 мг два раза в сутки	Три дня	Противопоказан при беременности
Левифлоксацин	250 мг два раза в сутки	Три дня	Противопоказан при беременности
Офлоксацин	200 мг два раза в сутки	Три дня	Противопоказан при беременности
Цефалоспорины (например, цефадроксил)	500 мг два раза в сутки	Три дня	Или сходный препарат
<i>При локальном уровне резистентности возбудителя менее 20%</i>			
Триметоприм	200 мг два раза в сутки	Пять дней	Противопоказан в первом триместре беременности
Триметоприм/ сульфаметоксазол	160/800 мг два раза в сутки	Три дня	Противопоказан в третьем триместре беременности

- подозрение на острый пиелонефрит;
 - сохранение или рецидив симптомов заболевания на протяжении двух-четырех недель после проведенного лечения;
 - наличие у женщины нетипичной симптоматики [16, 17];
 - беременность;
 - подозрение на ИМП у мужчин.
- Микробиологическим критерием диагностики острого неосложненного цистита у женщины является концентрация уропатогенов $\geq 10^3$ КОЕ/мл [18]. Ограничение показаний для использования посевов при остром неосложненном цистите представляется неоправданным, поскольку, во-первых, лишает врача возможности скорректировать эмпирически назначенную терапию в случае нечувствительности микроорганизма, во-вторых, не позволяет впоследствии проводить текущий анализ состава и профиля резистентности возбудителей.
- При атипичных симптомах как острого неосложненного цистита, так и острого неосложненно-

го пиелонефрита, а также при неэффективности адекватной антибиотикотерапии показано обязательное расширенное обследование.

Для исключения соответствующих осложняющих факторов у мужчин следует выполнить урологическое обследование, включая пальцевое ректальное исследование.

Лечение

При остром неосложненном цистите рекомендована антибиотикотерапия, которая подтвердила свою эффективность в отношении клинического выздоровления в сравнении с плацебо [19]. Выбор антибиотика определяется следующими факторами:

- спектр чувствительности уропатогенов;
- эффективность препарата по данным клинических исследований;
- переносимость антимикробного препарата и вероятные нежелательные явления;
- возможность негативных экологических эффектов;

- стоимость;
- доступность.

В соответствии с этими принципами и известным профилем чувствительности амбулаторных уропатогенов в Европе препаратами выбора в большинстве стран являются фосфомицина трометамол 3 г однократно, пивмециллинам по 400 мг три раза в сутки в течение трех дней и макрокристаллический нитрофурантоин по 100 мг два раза в сутки в течение пяти дней [20–22]. Данные схемы лечения рекомендованы для женщин, но не для мужчин. Большинство штаммов кишечной палочки, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС+), по-прежнему чувствительны к фосфомицину. В Испании был отмечен рост резистентности к фосфомицину БЛРС-продуцирующей кишечной палочки [23]. Следует подчеркнуть, что в данном исследовании более 60% устойчивых к фосфомицину штаммов были выделены у больных из домов престарелых. Следовательно, резистентные штаммы в подавляющем



большинстве случаев являлись госпитальными возбудителями осложненных мочевых инфекций, и результаты исследования не могут быть напрямую экстраполированы на пациенток с острыми неосложненными циститами. В целом в сравнении с цефалоспоридами и фторхинолонами формирование устойчивости уропатогенов к фосфомицину происходит гораздо медленнее и с минимальным коллатеральным ущербом,

в препаратах выбора при уровне резистентности кишечной палочки, не превышающем 20% [24, 25]. В России ко-тримоксазол не может быть рекомендован для эмпирической терапии, поскольку распространенность резистентной к нему кишечной палочки составляет 21,6% [26]. Несмотря на сохраняющуюся высокую чувствительность к фторхинолонам в ряде стран, препараты этой группы не рас-

ным накапливаться в тканях. По всей видимости, именно по этой причине из схем лечения остро неосложненного цистита в клинических рекомендациях 2015 г. исчез норфлоксацин, имеющий низкий индекс тканевой пенетрации. Способность накапливаться в тканях может иметь значение с точки зрения предотвращения рецидивов острого цистита. Установлено, что уропатогены могут проникать внутрь слизистой мочевого пузыря, в отличие от фосфомицина, пивмециллина и нитрофурантоина, рекомендуемых в качестве препаратов выбора при остром неосложненном цистите. Применение фторхинолонов представляется нам предпочтительным при циститах с признаками деструкции тканей (например, при геморрагическом цистите), а также при начале лечения не в первые дни развития воспалительного процесса, когда вероятность внедрения возбудителей в уротелий повышается. Аминопенициллины больше не рассматриваются в качестве препаратов для эмпирической терапии в связи с повсеместно высоким уровнем резистентности к ним кишечной палочки. Ингибиторозащищенные аминопенициллины (аминопенициллин/сульбактам или аминопенициллин/клавуланат) и цефалоспорины могут использоваться у отдельных категорий пациенток, но при этом они уступают (к примеру, фторхинолонам) по эффективности при лечении короткими курсами, и их применение сопряжено с коллатеральным экологическим ущербом (то есть с высоким риском быстрого роста резистентности уропатогенов к препаратам этих и других групп) [28, 29]. Аналогично рекомендуемым для лечения ИМП фторхинолонам цефалоспорины также обладают способностью проникать в ткани, что может иметь значение при определении показаний к терапии препаратами этой группы.

Применение фторхинолонов представляется нам предпочтительным при циститах с признаками деструкции тканей (например, при геморрагическом цистите), а также при начале лечения не в первые дни развития воспалительного процесса, когда вероятность внедрения возбудителей в уротелий повышается

что стало одним из ключевых факторов при рекомендации его применения в качестве препарата первой линии для лечения острых циститов.

В России из названных препаратов выбора доступен только фосфомицин трометамол, чувствительность к которому возбудителей неосложненных ИМП (как БЛРС-, так и БЛРС+) остается на высоком уровне и составляет, по данным исследования ДАРМИС, более 95% [24]. Пивмециллином и макрокристаллический нитрофурантоин в нашей стране не зарегистрированы. Микрокристаллический нитрофурантоин, продающийся в России, имеет низкую биодоступность – большая часть принятого препарата остается в желудочно-кишечном тракте. К альтернативным антибактериальным препаратам относятся триметоприм/сульфометоксазол и фторхинолоны. Ко-тримоксазол (160/800 мг два раза в сутки в течение трех дней) или триметоприм (200 мг два раза в сутки в течение пяти дней) могут рассматриваться в качестве

считаются в качестве препаратов первой линии в связи с риском сопутствующего экологического ущерба и соответственно селекции резистентных штаммов.

Чувствительность возбудителей неосложненных ИМП к фторхинолонам в России, по данным различных исследований, достаточно высока и составляет от 84,8 до 98,3% [26, 27]. Одним из важных факторов в формировании резистентности к фторхинолонам является применение субингибирующих концентраций препаратов, что, к сожалению, может иметь место при использовании препаратов-дженериков низкого качества. Контроль качества препаратов-дженериков в нашей стране по-прежнему является актуальной проблемой. Поэтому следует помнить, что предлагаемые клиническими рекомендациями дозировки для лечения циститов применимы в первую очередь к оригинальным препаратам. Кроме того, при выборе фторхинолонов для лечения ИМП предпочтение следует отдавать препаратам, способ-

урология



Клинические рекомендации по урогенитальным инфекциям, разработанные Европейской ассоциацией урологов, на сегодняшний день являются самым авторитетным руководством для практикующих врачей. Требования к доказательной базе, на основании которой формируются эти рекомендации, с каждым годом растут

Короткие курсы антибактериальной терапии применимы при остром цистите у беременных [30]. При беременности допустимо использование пенициллинов, цефалоспоринов, фосфомицина, нитрофурантоина (кроме случаев дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), триметоприма (кроме первого триместра) и сульфаниламидов (кроме третьего триместра).

У мужчин при цистите предпочтение следует отдавать ко-тримоксазолу или фторхинолонам, курс лечения – семь дней (с контролем результатов бактериального посева).

При почечной недостаточности препарат выбирается с учетом сниженного уровня почечной экскреции. Однако большинство антибиотиков имеют широкое терапевтическое окно и не требуют корректировки дозы до тех пор, пока скорость

клубочковой фильтрации не опустилась ниже 20 мл/мин. Исключение составляют антибиотики с известной нефротоксичностью, в частности аминогликозиды. Нефротоксичностью обладает комбинация петлевых диуретиков с цефалоспоридами. Нитрофурантоин и тетрациклины (кроме доксициклина) при почечной недостаточности противопоказаны.

Дополнительно к антибиотикотерапии с целью быстрого купирования выраженности симптомов при остром цистите целесообразно рекомендовать обильное (два – два с половиной литра в сутки) питье и при наличии боли назначать анальгетики (ибупрофен, диклофенак, парацетамол, феназопиридин).

Наблюдение после лечения

У пациенток с полностью разрешившимися симптомами цистита рутинно выполнять общий анализ и посев мочи после лечения не требуется [31]. Исключение составляют беременные, которые прошли курс антибактериальной терапии по поводу бессимптомной бактериурии.

У пациенток с неразрешившимися к концу лечения симптомами и при рецидиве симптомов в пределах двух недель после окончания лечения выполнение посева мочи с антибиотикограммой является обязательным. В подобных случаях можно пред-

положить устойчивость возбудителя к исходно назначенному антибактериальному препарату. Целесообразно проведение лечения препаратом другой группы в течение семи дней.

По нашему мнению, исходное выполнение посева мочи (при первичном обращении пациентки) позволяет в случае рецидива симптомов и/или резистентности возбудителя назначать второй курс лечения своевременно и уже с учетом установленной чувствительности микроорганизма.

Заключение

Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов на сегодняшний день являются самым авторитетным руководством для практикующих врачей. Требования к доказательной базе, на основании которой формируются эти рекомендации, с каждым годом растут. Вероятно, поэтому рекомендации по урогенитальным инфекциям в редакции 2015 г. уменьшились по объему и не содержат ряд положений, присутствовавших в версии 2014 г. Нам представляется чрезвычайно важным, чтобы российские урологи владели самой актуальной информацией, касающейся диагностики и лечения урологических заболеваний, поэтому мы планируем продолжить публикации обзоров этих клинических рекомендаций. ☺

Литература

1. Naber K.G., Bergman B., Bishop M.C. et al. EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections // Eur. Urol. 2001. Vol. 40. № 5. P. 576–588.
2. Urogenital Infections / ed. by K.G. Naber, A.J. Scaeffler, C.F. Heyns. European Association of Urology, 2010.
3. Hooton T.M., Stamm W.E. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection // Infect. Dis. Clin. North Am. 1997. Vol. 11. № 3. P. 551–581.
4. Wagenlehner F.M., Hoyme U., Kaase M. et al. Uncomplicated urinary tract infections // Dtsch. Arztebl. Int. 2011. Vol. 108. № 24. P. 415–423.
5. Hooton T.M. Prevention of recurrent urogenital tract infections in adult women // Urogenital Infections / ed. by

K.G. Naber, A.J. Scaeffler, C.F. Heyns. European Association of Urology, 2010. P. 236–239.

6. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs // Dis. Mon. 2003. Vol. 49. № 2. P. 53–70.
7. Nicolle L.E. Asymptomatic bacteriuria in the elderly // Infect. Dis. Clin. North Am. 1997. Vol. 11. № 3. P. 647–662.
8. Foxman B., Somsel P., Tallman P. et al. Urinary tract infection among women aged 40 to 65: behavioral and sexual risk factors // J. Clin. Epidemiol. 2001. Vol. 54. № 7. P. 710–718.
9. Fünfstück R., Nicolle L.E., Hanefeld M., Naber K.G. Urinary tract infection in patients with diabetes mellitus // Clin. Nephrol. 2012. Vol. 77. № 1. P. 40–48.
10. Fünfstück R., Ott U., Naber K.G. The interaction of urinary tract infection and renal insufficiency // Int. J. Antimicrob. Agents. 2006. Vol. 28. Suppl. 1. P. S72–77.



11. *Tolkoff-Rubin N.E., Rubin R.H.* Urinary tract infection in the immunocompromised host. Lessons from kidney transplantation and the AIDS epidemic // *Infect. Dis. Clin. North Am.* 1997. Vol. 11. № 3. P. 707–717.
12. *Van Dooyeweert D.A., Schneider M.E., Borleffs J.C. et al.* Bacteriuria in male patients infected with human immunodeficiency virus type 1 // *Urinary tract infections / ed. by T. Bergan.* Basel: Karger, 1997. P. 37–45.
13. *Nicolle L.E.* Urinary tract infections in special populations: diabetes, renal transplant, HIV infection, and spinal cord injury // *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2014. Vol. 28. № 1. P. 91–104.
14. *Naber K.G., Schito G., Botto H. et al.* Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy // *Eur. Urol.* 2008. Vol. 54. № 5. P. 1164–1175.
15. *Stamm W.E., Hooton T.M.* Management of urinary tract infections in adults // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 329. № 18. P. 1328–1334.
16. *Fihn S.D.* Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. № 3. P. 259–266.
17. *Foxman B., Brown P.* Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs // *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2003. Vol. 17. № 2. P. 227–241.
18. *Kunin C.* Urinary tract infections: detection, prevention and management. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.
19. *Falagas M.E., Kotsantis I.K., Vouloumanou E.K., Rafailidis P.I.* Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Infect.* 2009. Vol. 58. № 2. P. 91–102.
20. *Gupta K., Hooton T.M., Roberts P.L., Stamm W.E.* Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women // *Arch. Intern. Med.* 2007. Vol. 167. № 20. P. 2207–2212.
21. *Lecomte F., Allaert F.A.* Single-dose treatment of cystitis with fosfomycin trometamol (Monuril): analysis of 15 comparative trials on 2,048 patients // *Giorn. It. Ost. Gin.* 1997. Vol. 19. P. 399–404.
22. *Nicolle L.E.* Pivmecillinam in the treatment of urinary tract infections // *J. Antimicrob. Chemother.* 2000. Vol. 46. Suppl. A. P. 35–39.
23. *Oteo J., Bautista V., Lara N. et al.* Parallel increase in community use of fosfomycin and resistance to fosfomycin in extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* // *J. Antimicrob. Chemother.* 2010. Vol. 65. № 11. P. 2459–2463.
24. *Gupta K., Stamm W.E.* Outcomes associated with trimethoprim/sulphamethoxazole (TMP/SMX) therapy in TMP/SMX resistant community-acquired UTI // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2002. Vol. 19. № 6. P. 554–556.
25. *Warren J.W., Abrutyn E., Hebel J.R. et al.* Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA) // *Clin. Infect. Dis.* 1999. Vol. 29. № 4. P. 745–758.
26. *Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др.* Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011) // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2012. № 14. С. 280–302.
27. *Локшин К.Л., Геворкян А.Р., Евдокимов М.Е. и др.* Анализ эффективности стандартной антибиотикотерапии и риска рецидивирования острых неосложненных циститов у женщин детородного возраста. Открытое рандомизированное сравнительное исследование // *Consilium Medicum.* 2012. Т. 14. № 4. С. 51–56.
28. *Hooton T.M., Roberts P.L., Stapleton A.E.* Cefpodoxime vs ciprofloxacin for short-course treatment of acute uncomplicated cystitis: a randomized trial // *JAMA.* 2012. Vol. 307. № 6. P. 583–589.
29. *Hooton T.M., Scholes D., Gupta K. et al.* Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial // *JAMA.* 2005. Vol. 293. № 8. P. 949–955.
30. *Vazquez J.C., Villar J.* Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000. Vol. 3. CD002256.
31. *Nicolle L.E., Bradley S., Colgan R. et al.* Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults // *Clin. Infect. Dis.* 2005. Vol. 40. № 5. P. 643–654.

Урология

Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection in Adults – a Review of Renewed Clinical Recommendations of the European Association of Urology

K.L. Lokshin

Clinical hospital 'Lapino'

Contact person: Konstantin Leonidovich Lokshin, k_lokshin@hotmail.com

A review of clinical recommendations of the European Association of Urology released in 2015, which were dedicated to treatment of acute uncomplicated lower urinary tract infection in adults is presented in the current paper. A differential diagnosis, laboratory diagnostics, criteria for choosing antibacterial drugs as well as follow-up are thoroughly discussed and commented by the author.

Key words: uncomplicated lower urinary tract infection, recommendations, antibacterial therapy



Витапрост Форте в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы

О.В. Теодорович, М.И. Абдуллаев, М.Н. Шатохин, Г.Г. Борисенко

Адрес для переписки: Максим Николаевич Шатохин, sh.77@mail.ru

Представлены результаты исследования эффективности применения препарата Витапрост Форте в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы у пациентов, не имевших абсолютных показаний к оперативному вмешательству. Отмечается, что на фоне монотерапии исследуемым препаратом (курс лечения 30 дней) значительно уменьшились клинические проявления заболевания и улучшилось качество жизни больных. Положительный эффект от приема препарата сохранялся в течение 120 дней.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, цитомедины, Витапрост Форте

Введение

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – одна из самых распространенных причин обращаемости мужчин пожилого возраста в лечебно-профилактические учреждения. Заболевание диагностируется у 84–90% мужчин пожилого и старческого возраста [1, 2]. Согласно исследованиям, проведенным под эгидой Всемирной организации здравоохранения, с 1990 г. средняя продолжительность жизни во всем мире увели-

чилась на шесть лет, что повлияло на рост количества пациентов с ДГПЖ.

J.T. Isaacs и D.S. Coffey (1989) выделяют две стадии ДГПЖ: микроскопическую (почти 100% пациентов старше 80 лет) и макроскопическую (50% от микроскопической стадии) [1]. У 50% пациентов с макроскопической стадией отмечается обструктивная или ирритативная симптоматика, и только 10% пациентов, имеющих эти симптомы, нуждаются в операции [1, 3].

Известно, что у мужчин после 30–40 лет уровень тестостерона уменьшается примерно на 1–2% в год. Снижение уровня свободного тестостерона в возрастных группах 50–59, 60–69, 70–79 и 80–89 лет отмечается в 9, 34, 68 и 91% случаев соответственно [4], что ведет к ухудшению либидо, эректильной дисфункции, повышенной утомляемости и другим нарушениям. Свой отрицательный вклад в цепь происходящих вследствие андрогенного дефицита событий вносит и сопутствующий ДГПЖ хронический простатит. По данным А.А. Камалова и соавт., хроническим простатитом страдают от 67 до 97% пациентов с ДГПЖ [5]. По результатам наших исследований, хронический простатит был выявлен у 23 (38,3%) из 61 пациента, перенесшего оперативное лечение по поводу ДГПЖ [6]. Все это подчеркивает актуальность своевременного медикаментозного лечения ДГПЖ, которое включает в себя применение ингибиторов 5-альфа-редуктазы, блокаторов альфа-1-адренергических рецепторов, антибиотиков, фитопрепаратов. Эти группы препаратов рекомендовано ис-



пользовать при отсутствии абсолютных показаний или наличии противопоказаний к оперативному вмешательству. Многообразие имеющихся методов подчеркивает необходимость дальнейшего изучения и поиска новых подходов медикаментозного лечения ДГПЖ. Однако очевидно, что лучшего результата при лечении ДГПЖ можно достичь лишь при комплексном подходе с применением различных методик и лекар-

ств. Антиагрегантная активность препарата и снижение тромбообразования способствуют уменьшению отека и улучшению микроциркуляции в предстательной железе и детрузоре. По данным С.Х. Аль-Шукри и соавт., цитомедины способствуют повышению содержания тестостерона в крови и чувствительности тканей к этому гормону, что, безусловно, способствует улучшению эректильной функции [7].

- продолжительность болезни не менее шести месяцев;
- сумма баллов по международной шкале оценки симптомов заболеваний предстательной железы (International Prostate Symptom Score – IPSS) более 15;
- максимальная скорость потока мочи ниже 12 мл/с;
- объем предстательной железы до 70 см³;
- объем остаточной мочи не более 100 мл.

Критериями исключения было наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (онкологические заболевания, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания в стадии декомпенсации и др.).

Объем предстательной железы рассчитывался посредством проведения трансректального ультразвукового сканирования. Ультразвуковое сканирование с использованием трансабдоминального датчика применялось и для определения количества остаточной мочи. Оценка исследуемых параметров проводилась до лечения, на 30-й день применения препарата, а также через 120 дней после курса лечения.

Всем пациентам назначали суппозитории Витапрост Форте 100 мг один раз в сутки на ночь в течение 30 дней. После лечения пациенты наблюдались в течение 120 дней.

Результаты их обсуждения

Следует отметить, что на фоне приема препарата побочных эффектов и аллергических реакций отмечено не было.

У всех пациентов, прошедших курс лечения препаратом Витапрост Форте, к окончанию лечения был получен положительный эффект. При этом выраженный положительный эффект отметили шесть (9,7%) пациентов, хороший – 49 (79%), а удовлетворительный – семь (11,3%).

Средний балл по шкале IPSS уменьшился с 28,2 до 10,1 ($p < 0,05$), через 120 дней после окончания курса лечения данный показатель составил 12,1 балла ($p < 0,05$).

Все пациенты отметили улучшение качества жизни. Индекс ка-

Эффективность Витапроста Форте, по-видимому, связана с органотропным действием препарата, уменьшением отека и подавлением активности воспалительного процесса в предстательной железе за счет улучшения в ней микроциркуляции, а также со снижением пролиферативной активности клеток предстательной железы

твенных препаратов, позволяющих воздействовать на все звенья патогенеза заболевания.

Один из вариантов, на наш взгляд, это включение в комплексную терапию цитомединов, в частности препарата производства ОАО «Нижфарм» Витапрост® Форте. Такая возможность обусловлена безопасностью использования препарата и комплексным характером его воздействия на основные патогенетические механизмы возникновения ДГПЖ и сопутствующего хронического простатита.

Активным веществом препарата является эндогенная субстанция Сампрост – комплекс водорастворимых биологически активных пептидов, выделенных из предстательной железы крупного рогатого скота. Витапрост Форте оказывает органотропное действие на предстательную железу, уменьшает лейкоцитарную инфильтрацию предстательной железы, нормализует секреторную функцию эпителиальных клеток, увеличивает число лецитиновых зерен в секрете ацинусов, стимулирует мышечный тонус мочево-

Эффективность применения цитомединов в лечении заболеваний предстательной железы, в том числе и ДГПЖ, подтвержденная многочисленными клиническими исследованиями [8–12], дает основание предположить, что они могут быть хорошим дополнением к имеющейся на сегодняшний день медикаментозной терапии, применяемой для лечения ДГПЖ и сопутствующего хронического простатита.

Цель

Определение эффективности применения препарата Витапрост Форте в лечении ДГПЖ.

Материал и методы

В клиническое исследование, которое проводилось в 2011–2014 гг. на базе кафедры эндоскопической урологии Российской медицинской академии последипломного образования, были включены 62 пациента с ДГПЖ в возрасте от 60 до 78 лет при соблюдении следующих условий:

- наличие симптомов нижних мочевых путей, обусловленных ДГПЖ;

урология



Полученные результаты исследования свидетельствуют об эффективности использования препарата Витапрост Форте в лечении пациентов с ДГПЖ, не имеющих абсолютных показаний к оперативному вмешательству, что позволяет рекомендовать применение препарата Витапрост Форте в комплексной терапии ДГПЖ, в том числе ДГПЖ и сопутствующего хронического простатита

чества жизни (Quality of Life) снизился с 3,5 до 2,5 балла к моменту окончания лечения. Через 60 дней приема индекс составил 2,7 балла. Купирование симптомов нижних мочевых путей нашло отражение

в положительной динамике показателей урофлоуметрии. Так, максимальная скорость потока мочи после окончания курса приема препарата увеличилась с 8,8 до 11,6 мл/с ($p < 0,05$), а через 120 дней она составила 10,4 мл/с ($p < 0,05$). При этом к 30-му дню лечения объем остаточной мочи уменьшился у всех пациентов в среднем с 82 до 35 мл, а через 120 дней после окончания курса составил 32 мл. Итак, монотерапия ДГПЖ исследуемым препаратом в течение 30 дней значительно уменьшала клинические проявления заболевания и улучшала качество жизни пациентов. Необходимо отметить, что положительный эффект от препарата сохранялся в течение 120 дней. Эффективность Витапроста Форте, по-видимому, связана с орга-

нотропным действием препарата, уменьшением отека и подавлением активности воспалительного процесса в предстательной железе за счет улучшения в ней микроциркуляции, а также со снижением пролиферативной активности клеток предстательной железы.

Заключение

Полученные результаты исследования свидетельствуют об эффективности применения препарата Витапрост Форте в лечении пациентов с ДГПЖ, не имеющих абсолютных показаний к оперативному вмешательству, что позволяет рекомендовать включать препарат Витапрост Форте в комплексную терапию ДГПЖ, в том числе ДГПЖ и сопутствующего хронического простатита. 🌐

Литература

1. Isaacs J.T., Coffey D.S. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia // *Prostate Suppl.* 1989. Vol. 2. P. 33–50.
2. Isaacs J.T. Etiology of benign prostatic hyperplasia // *Eur. Urol.* 1994. Vol. 25. Suppl. 1. P. 6–9.
3. Birkhoff J.D. Natural history of benign prostatic hypertrophy // *Benign prostatic hypertrophy* / ed. by F. Hinman. New York: Springer-Verlag, 1983. P. 5–9.
4. Madersbacher S., Alivizatos G., Nordling J. et al. EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines) // *Eur. Urol.* 2004. Vol. 46. № 5. P. 547–554.
5. Камалов А.А., Гуцин Б.Л., Дорофеев С.Д. и др. Современные аспекты оперативного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы // *Урология.* 2004. № 1. С. 30–34.
6. Теодорович О.В., Забродина Н.Б. Анализ результатов оперативного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы в зависимости от патомор-
7. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Кузьмин И.В., Хавинсон В.Х. Введение в биорегулирующую терапию при урологических болезнях. СПб.: Наука, 1996.
8. Аль-Шукри С.Х., Бобков Ю.А., Горбачев А.Г., Ткачук В.Н. Наш опыт применения простатилена в урологии // *Урология.* 2003. № 6. С. 32–36.
9. Ткачук В.Н., Аль-Шукри С.Х., Лотцан-Медведев А.К. Оценка эффективности витапроста у больных хроническим абактериальным простатитом // *Урология.* 2006. № 2. С. 71–75.
10. Неймарк Б.А., Неймарк А.И., Ноздрачев Н.А. Применение препарата Витапрост форте у больных аденомой предстательной железы // *Урология.* 2013. № 1. С. 54–56.
11. Кузьмин И.В. Простатические пептиды в лечении урологических болезней // *Московский уролог.* 2015. № 1. С. 16–17.
12. Гомберг В.Г., Надь Ю.Т. Эффективность применения препарата Витапрост при аденоме предстательной железы // *Урология.* 2010. № 5. С. 35–39.

Vitaprost Forte in Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia

O.V. Teodorovich, M.I. Abdullayev, M.N. Shatokhin, G.G. Borisenko

Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Contact person: Maksim Nikolayevich Shatokhin, sh.77@mail.ru

The study results on efficacy of using Vitaprost Forte in treatment of benign prostatic hyperplasia of patients, who did not have invariable indications for surgery are presented. It is noted that a 30-day-monotherapy with this drug significantly lowered clinical manifestations of the disease and improved quality of life. A positive drug-induced effect was sustained for 120 days.

Key words: benign prostatic hyperplasia, cytomedines, Vitaprost Forte

Витапрост® Форте

Свобода от аденомы



- ✓ Снижает уровень инфравезикальной обструкции у больных ДГПЖ
- ✓ Достоверно уменьшает выраженность обструктивной и ирритативной симптоматики
- ✓ Купирует сопутствующее воспаление
- ✓ Обладает эффектом терапевтического последствия
- ✓ Не вызывает колебаний артериального давления
- ✓ Не снижает либидо

Схема лечения ДГПЖ с наилучшим профилем безопасности



Витапрост® форте

по 1 суппозиторию 1 раз в день в течение 20 дней

2+2
упаковки упаковки

20 ДН. + **20** ДН.



Витапрост® таблетки

по 1 таблетке 2 раза в день в течение 20 дней

реклама



Лекарственный препарат Витапрост® Форте входит в Российские клинические рекомендации РОУ по лечению ДГПЖ

Информация предназначена для мед. работников



Толтеродин в лечении гиперактивного мочевого пузыря

Г.Г. Кривобородов

Адрес для переписки: Григорий Георгиевич Кривобородов, dr.krivoborodov@ya.ru

Рассмотрены эпидемиология, патогенез, клинические проявления, методы диагностики и терапии гиперактивного мочевого пузыря. На примере толтеродина рассматривается возможность применения антихолинергических препаратов в лечении гиперактивного мочевого пузыря. Отмечается, что толтеродин имеет сравнимую с другими антихолинергическими препаратами эффективность, однако вызывает меньшее число побочных эффектов ввиду высокой органоспецифичности.

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь, антихолинергические препараты, толтеродин

Согласно определению Международного общества по проблеме недержания мочи (International Continence Society), под синдромом гиперактивного мочевого пузыря понимают ургентное (повелительное, императивное) мочеиспускание (в сочетании с ургентным недержанием мочи или без него), обычно учащенное (более восьми раз в сутки) и сопровождающееся ноктурией (мочеиспускание в период от засыпания до пробуждения) [1]. Эпидемиологические исследования показали, что гиперактивный мочевой пузырь входит в де-

сятку самых распространенных заболеваний, опережая сахарный диабет, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Кроме того, с каждым годом отмечается неуклонный рост числа больных гиперактивным мочевым пузырем. Значимость указанного заболевания определяется не только высокой распространенностью, но и резким ухудшением качества жизни больных. Несмотря на доброкачественный характер заболевания, симптомы гиперактивного мочевого пузыря оказывают негативное влияние на эмоциональное и психологическое

состояние, социальную и трудовую активность и в этой связи на экономическое положение пациентов [2, 3].

Гиперактивный мочевой пузырь – это следствие гиперактивности детрузора (нарушение его адаптационной способности) нейрогенного (вследствие неврологических заболеваний) или идиопатического (неизвестная причина непроизвольных сокращений) характера. В норме при наполнении мочевого пузыря давление в его просвете независимо от объема поступающей мочи остается низким (< 10–15 см вод. ст.). Такое свойство мочевого пузыря – адаптационная способность детрузора – обеспечивается особым расположением мышечных волокон детрузора и постоянным контролем со стороны центральной нервной системы. Внезапные, неконтролируемые сокращения детрузора могут сопровождаться внезапными позывами к акту мочеиспускания вплоть до ургентного недержания мочи.

Причиной нарушения адаптационной способности детрузора могут быть миогенные нарушения в детрузоре вследствие воз-



растных изменений или инфравезикальной обструкции, а также различные неврологические заболевания и повреждения, приводящие к нарушению контроля над накопительной способностью мочевого пузыря со стороны центральной нервной системы. Примерно в 30% случаев имеет место гиперактивный мочевой пузырь без детрузорной гиперактивности [4]. Патогенез развития ургентного и учащенного мочеиспускания у пациентов с гиперактивным мочевым пузырем без детрузорной гиперактивности остается до настоящего времени неустановленным.

Гиперактивный мочевой пузырь – это диагноз исключения, поэтому диагностика этого заболевания подразумевает проведение ряда мероприятий, направленных на последовательное исключение хорошо известных урологических и других заболеваний, способных вызвать ургентное и учащенное мочеиспускание. Помимо сбора анамнеза, оценки жалоб и физикального обследования применяют такой метод, как ведение дневника мочеиспусканий. В нем регистрирует частоту мочеиспусканий, ургентных позывов и эпизодов ургентного недержания мочи, а также объем выделенной мочи при каждом мочеиспускании в течение 72 часов. Оценивают результаты общего анализа мочи и в некоторых случаях посева мочи на стерильность, выполняют ультразвуковое сканирование мочевого пузыря на предмет наличия опухолей, камней и остаточной мочи. Диагноз «гиперактивный мочевой пузырь» устанавливается при наличии ургентных позывов или ургентного недержания мочи и более восьми мочеиспусканий в сутки, а также отсутствии инфекции нижних мочевыводящих путей и патологических находок по данным ультразвукового исследования.

Лечение пациентов с нарушением функции накопления мочевого пузыря направлено прежде всего

на восстановление утраченного контроля за накопительной способностью детрузора. На первом этапе методы лечения больных гиперактивным мочевым пузырем включают биологическую обратную связь, поведенческую терапию и использование медикаментов антихолинергического механизма действия.

В большинстве случаев проводится медикаментозная терапия. Основной группой лекарственных средств, применяемых для лечения гиперактивного мочевого пузыря, являются антихолинергические препараты (М-холиноблокаторы, холинолитики). Эти препараты блокируют М-холинорецепторы, отличаясь степенью органной специфичности и избирательности в отношении разных подтипов этих рецепторов. Блокада постсинаптических (M_2 , M_3) мускариновых холинорецепторов детрузора уменьшает или предотвращает действие ацетилхолина, снижая гиперактивность детрузора и увеличивая емкость мочевого пузыря. Клинически это проявляется уменьшением ургентности и частоты мочеиспусканий.

Необходимо понимать, что все холинолитики вызывают побочные эффекты, связанные с блокированием М-холинорецепторов других органов и тканей. Например, сухость во рту, основной побочный эффект холинолитиков, вызвана блокадой мускариновых рецепторов слюнных желез. К числу других системных побочных эффектов антихолинергических препаратов, блокирующих мускариновые холинорецепторы разных органов, относятся нарушение четкости зрения, снижение тонуса гладкомышечных органов и связанные с этим торможение перистальтики кишечника и запоры, тахикардия, в отдельных случаях центральные эффекты (сонливость, головокружение) и др. Вышеуказанные побочные эффекты обуславливают необходимость использования холи-

Толтеродин относится к препаратам первой линии лечения гиперактивного мочевого пузыря и обладает эффективностью, сравнимой с другими антихолинергическими препаратами, однако его высокая органоспецифичность дает преимущества в отношении более низкой частоты побочных эффектов

нолитиков с хорошим профилем безопасности.

Длительное время оксibuтина гидрохлорид считался основным антихолинергическим препаратом для лечения нарушения функции накопления мочевого пузыря (максимально 5–10 мг два-три раза в день). В последние годы для лечения больных с нарушением функции накопления мочевого пузыря предложены новые лекарственные средства, такие как тропия хлорид (15 мг два-три раза в день), толтеродина тартрат (2 мг два раза в день) и солифенацина сукцинат (5–10 мг один раз в день).

Толтеродина тартрат входит в число наиболее часто используемых препаратов для лечения гиперактивного мочевого пузыря. Необходимо подчеркнуть, что толтеродина тартрат был первым уроселективным препаратом, специально разработанным для лечения ургентного и учащенного мочеиспускания.

Толтеродин – смешанный антагонист M_2 - и M_3 -холинорецепторов, обладающий отчетливой органной специфичностью действия в отношении детрузора. Сродство толтеродина к слюнным железам в восемь раз ниже, чем у оксibuтина, который в некотором роде является препаратом сравнения для других холинолитиков. Это объясняет меньшую частоту побочных эффектов толтеродина по сравнению с оксibuтином. В отличие от оксibuтина, который имеет выраженную



селективность по отношению к M_1 - и M_3 -рецепторам, толтеродин демонстрирует практически одинаковую чувствительность к разным подтипам мускариновых рецепторов.

После приема внутрь толтеродин быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через один – три часа. Величина максимальной концентрации повышается пропорционально дозе толтеродина в интервале от 1 до 4 мг. Абсолютная биодоступность толтеродина составляет 65% у лиц со сниженным метаболизмом (лишенных CYP2D6) и 17% у лиц с повышенным метаболизмом (большинство пациентов).

Пища не влияет на экспозицию несвязанного толтеродина и активного 5-гидроксиметильного метаболита у лиц с повышенным метаболизмом, хотя уровень толтеродина повышается, когда препарат принимают во время еды. Равновесное состояние достигается через двое суток постоянно-го приема.

Толтеродин в основном метаболизируется в печени с помощью полиморфного фермента CYP2D6 с образованием фармакологически активного 5-гидроксиметильного метаболита. У лиц с пониженным метаболизмом (с недостаточностью CYP2D6) толтеродин подвергается дезакилированию изоферментами CYP3A с образованием неактивного метаболита. Толтеродин и 5-гидроксиметильный метаболит связываются преимущественно с орозомукоидом, несвязанные фракции составляют 37 и 36% соответственно.

Период полувыведения составляет два – четыре часа. Примерно 77% введенной дозы выводится с мочой и 17% с калом, при этом менее 1% в неизменном виде и около 4% в виде активного метаболита.

Безопасность, переносимость и клинический эффект препарата не зависят от фенотипа.

Относительная низкая липофильность толтеродина ограничивает его проникновение через гематоэнцефалический барьер и обеспечивает низкий уровень связанных с этим побочных эффектов [5].

Эффективность толтеродина в отношении уменьшения частоты мочеиспускания и эпизодов ургентного недержания мочи у больных как с идиопатической, так и с нейрогенной детрузорной гиперактивностью подтверждена несколькими рандомизированными плацебоконтролируемыми исследованиями [6, 7]. Именно международные клинические исследования с использованием толтеродина являются наиболее обширными и по числу пациентов, и по составу участвующих стран. Толтеродин существенно облегчает состояние пациентов, купируя клинические проявления детрузорной гиперактивности и улучшая уродинамические параметры.

В одном из первых клинических исследований участвовало 293 пациента с симптомами гиперактивного мочевого пузыря вследствие уродинамически доказанной детрузорной гиперактивности. Больные были разделены на три группы и получали толтеродин по 2 мг два раза в день, оксibuтинин 5 мг три раза в день и плацебо соответственно. Через 12 недель лечения частота мочеиспусканий уменьшилась на 21% в группе толтеродина, на 19,5% в группе оксibuтинина и на 10,5% в группе плацебо. Число эпизодов ургентного недержания мочи снизилось на 78, 71 и 19% соответственно. Существенным оказался тот факт, что толтеродин имел гораздо лучший профиль безопасности по сравнению с оксibuтинином [7].

R. Millard и соавт. изучали эффективность 1 и 2 мг толтеродина у больных с идиопатической детрузорной гиперактивностью и детрузорной гиперрефлексией по сравнению с плацебо. Через 12 недель лечения среднее число мочеиспусканий в течение 24 часов

статистически достоверно уменьшилось с 11,2 до 9,0, а число эпизодов ургентного недержания мочи – с 3,6 до 1,8. Схожая эффективность была получена даже при использовании 1 мг толтеродина. Сухость во рту тяжелой степени была отмечена только у 2,1 и 2,0% больных, получавших 2 и 1 мг толтеродина. Авторы справедливо отмечают, что при применении толтеродина имеет место клинически значимое улучшение симптомов гиперактивного мочевого пузыря с хорошим профилем безопасности [8].

Следует отметить, что толтеродин первым открыл новые возможности в лечении ирритативных симптомов нижних мочевыводящих путей у мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. В течение длительного времени считалось потенциально опасным назначение антихолинергических препаратов больным с инфравезикальной обструкцией вследствие доброкачественной гиперплазии предстательной железы из-за риска возникновения задержки мочи. В то же время наличие у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы выраженной ирритативной симптоматики, не поддающейся лечению альфа-адреноблокаторами и растительными лекарственными препаратами, позволило ряду исследователей оценить возможность и эффективность применения антихолинергических препаратов именно в этой группе пациентов.

Так, толтеродин был назначен мужчинам с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и симптомами нижних мочевыводящих путей, у которых монотерапия альфа-адреноблокатором была неэффективной. Результаты превзошли все ожидания. Оказалось, что комбинация альфа-адреноблокатора и толтеродина купировала и симптомы накопления, и симптомы опорожнения мочевого пузыря [9]. Это послужило поводом к проведению дальнейших



- **СТАБИЛИЗИРУЕТ** ФУНКЦИЮ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У **82% ПАЦИЕНТОВ** И **УСТРАНЯЕТ ПРИЗНАКИ ГАМП*** УЖЕ ЧЕРЕЗ 1 МЕСЯЦ ТЕРАПИИ!²
- **НЕ ОГРАНИЧИВАЕТ** ДНЕВНУЮ АКТИВНОСТЬ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ГАМП³

Уротол® эффективное решение деликатных проблем¹

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА УРОТОЛ®

Торговое название препарата: УРОТОЛ® **Международное непатентованное название:** толтеродин **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой **Таблетки 1 мг:** Состав: каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит в качестве активного вещества 1мг толтеролина **Таблетки 2 мг:** Состав: каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит в качестве активного вещества 2мг толтеролина **Фармакотерапевтическая группа:** М-холиноблокатор **Код АТХ:** G04BD07

Показания к применению: гиперрефлексия (гиперактивность, нестабильность) мочевого пузыря, проявляющаяся частыми, императивными позывами к мочеиспусканию, учащением мочеиспускания и/или недержанием мочи. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к компонентам препарата; Задержка мочеиспускания; неподдающаяся лечению закрытоугольная глаукома; Миастения gravis; Тяжелый язвенный колит; Мегаколон; Возраст до 18 лет. **С осторожностью:** назначают препарат при выраженной обструкции нижних мочевыводящих путей из-за риска задержки мочеиспускания, при повышенном риске снижения перистальтики ЖКТ, при обструктивных заболеваниях ЖКТ (например, стеноз привратника), при почечной или печеночной недостаточности (суточная доза не должна превышать 2 мг), невропатии, грыже пищеводного отверстия диафрагмы. **Способ применения и дозы:** Препарат назначают внутрь по 2 мг 2 раза в день, независимо от приема пищи. Общая доза препарата может быть уменьшена до 2 мг в сутки, основываясь на индивидуальной переносимости препарата. **При нарушениях функции печени и/или почек,** а также при одновременном применении с кетоконазолом или другими сильными ингибиторами CYP3A4 рекомендуется снижение дозы препарата до 1 мг 2 раза в день. Эффективность терапии должна быть повторно оценена спустя 2 - 3 месяца после начала лечения. **Побочное действие:** Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, отек Квинке (очень редко). Со стороны нервной системы: нервозность, нарушение сознания, галлюцинации, головокружение, сонливость, парестезия, головная боль. Со стороны органов зрения: сухость глаз, нарушение аккомодации. Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, повышенное сердцебиение, аритмия (редко). Со стороны ЖКТ: сухость во рту, диспепсия, запор, боль в животе, метеоризм, рвота, редко – гастроэзофагеальный рефлюкс. Со стороны кожных покровов: сухость кожи. Со стороны мочевыделительной системы: задержка мочеиспускания. Прочие: повышенная утомляемость, боль в груди, периферические отеки, бронхит, увеличение массы тела. **Лекарственное взаимодействие:** Следует избегать одновременного назначения толтеролина с сильными ингибиторами CYP3A4, такими как макролидные антибиотики (эритромицин и кларитромицин), противогрибковые средства (кетоконазол, итраконазол и миконазол), ингибиторы протеаз, вследствие возможности повышения концентрации толтеролина в сыворотке крови, что увеличивает риск передозировки препарата. **Форма выпуска:** Таблетки покрытые пленочной оболочкой по 1 мг и 2 мг. По 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ/Al. По 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. **Условия хранения:** В сухом месте. **Срок годности:** 2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. **Перед назначением ознакомьтесь с полным вариантом инструкции.**

1. Chapple C.R., Rechberger T., Al-Shukri S. et al. Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU Int* 2004; 93: 303–310. 2. Балан В.Е., Гаджиева З.К. Нарушения мочеиспускания в климактерии и принципы их лечения // ПМЖ. – 2000. – №7. 3. Todorova A et al. Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system. *J Clin Pharmacol.* 2001 Jun; 41(6): 636–44.

*ГАМП – гиперактивный мочевой пузырь

Перед назначением ознакомьтесь с полным вариантом инструкции.

За более подробной информацией обращайтесь в представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция), 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22, тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-16-69, e-mail: info@zentiva.ru, www.zentiva.ru

ZENTIVA
КОМПАНИЯ ГРУППЫ САНОФИ

ВЕРНЫЙ КУРС
НА МУЖСКОЕ ЗДОРОВЬЕ



исследований. Они продемонстрировали, что комбинированное использование альфа-адреноблокатора и толтеролина значительно эффективнее снижает частоту ургентного недержания мочи и дневную либо суточную частоту мочеиспусканий у мужчин с доброкачественной гиперплазией простаты по сравнению с контрольной группой [10, 11].

В свою очередь полученные результаты явились основанием для применения толтеролина в качестве монотерапии у мужчин с пре-

обладающими ирритативными симптомами при доброкачественной гиперплазии простаты и отсутствием инфравезикальной обструкции. В двух клинических исследованиях применение толтеролина позволило статистически значимо уменьшить ургентное недержание мочи, учащенное мочеиспускание в течение дня и ночи, мочеиспускание, связанное с ургентностью, по сравнению с плацебо. Последующий анализ показал, что толтеролин был более эффективен у муж-

чин с уровнем простатического специфического антигена менее 1,3 нг/мл, что ассоциируется с небольшим объемом предстательной железы [12–14].

Таким образом, толтеролин относится к препаратам первой линии лечения гиперактивного мочевого пузыря и обладает эффективностью, сравнимой с другими антихолинергическими препаратами, однако его высокая органоспецифичность дает преимуществва в отношении более низкой частоты побочных эффектов. 🌐

Литература

1. Abrams P., Cardozo L., Fall M. et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from Standardisation Sub-committee of the International Continence Society // *Neurourol. Urodyn.* 2002. Vol. 21. № 2. P. 167–178.
2. Steawart W.F., Van Rooyen J.B., Cundiff G.W. et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States // *World J. Urol.* 2003. Vol. 20. № 6. P. 327–336.
3. 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.
4. Clemett D., Jarvis B. Tolterodine: a review of its use in the treatment of overactive bladder // *Drugs Aging.* 2001. Vol. 18. № 4. P. 277–304.
5. Appell R.A. Clinical efficacy and safety of tolterodine in the treatment of overactive bladder: a pooled analysis // *Urology.* 1997. Vol. 50. № 6A. Suppl. P. 90–96.
6. Van Kerrebroeck P., Kreder K., Jonas U. et al. Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of overactive bladder // *Urology.* 2001. Vol. 57. № 3. P. 414–421.
7. Abrams P., Freeman R., Anderström C., Matiasson A. Tolterodine, a new antimuscarinic agent: as effective but better tolerated than oxybutynin in patients with an overactive bladder // *Br. J. Urol.* 1998. Vol. 81. № 6. P. 801–810.
8. Millard R., Tuttle J., Moore K. et al. Clinical efficacy and safety of tolterodine compared to placebo in detrusor overactivity // *J. Urol.* 1999. Vol. 161. № 5. P. 1551–1555.
9. Abrams P., Kaplan S., De Koning Gans H.J., Millard R. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction // *J. Urol.* 2006. Vol. 175. № 3. Pt. 1. P. 999–1004.
10. Athanasopoulos A., Gyfopoulos 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.
11. Kaplan S.A., Walmsley K., Te A.E. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia // *J. Urol.* 2005. Vol. 174. № 6. P. 2273–2275.
12. Roehrborn C.G., Kaplan S.A., Kraus S.R. et al. Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB // *Urology.* 2008. Vol. 72. № 5. P. 1061–1067.
13. Roehrborn C.G., Abrams P., Rovner E.S. et al. Efficacy and tolerability of tolterodine extended-release in men with overactive bladder and urgency incontinence // *BJU Int.* 2006. Vol. 97. № 5. P. 1003–1006.
14. Höfner K., Burkart M., Jacob G. et al. Safety and efficacy of tolterodine extended release in men with overactive bladder symptoms and presumed non-obstructive benign prostatic hyperplasia // *World J. Urol.* 2007. Vol. 25. № 6. P. 627–633.

Tolterodine in the Treatment of Overactive Bladder

G.G. Krivoborodov

Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Grigory Georgiyevich Krivoborodov, dr.krivoborodov@ya.ru

Epidemiology, pathogenesis, clinical picture, diagnostic tools and treatment of overactive bladder are discussed in the paper. Use of tolterodine exemplifies an opportunity of applying anti-cholinergic drugs in treatment of overactive bladder. It is noted that tolterodine displays an efficacy comparable to other anti-cholinergic drugs, however, it causes less side effects due to its high organ-targeting specificity.

Key words: overactive bladder, anti-cholinergic drugs, tolterodine



ОООН «Российское диализное общество» создано в 1998 году и является общественной организацией, объединяющей нефрологов России

Основные направления деятельности РДО

- Проведение национальных общероссийских конференций (1 раз в 2 года)
- Проведение ежегодного Международного семинара по нефрологии (с 1995 г.)
- Проведение локальных конференций в разных регионах России
- Проведение курсов продленного медицинского образования в сотрудничестве с Международным обществом нефрологов, ERA-EDTA и ФДПО МГМСУ
- Национальный регистр пациентов, получающих ЗПТ (публикуется 1 раз в 2 года)
- Подготовка национальных рекомендаций по различным разделам нефрологии
- Журнал «Нефрология и диализ» (4 номера в год) распространяется в России, Украине, Казахстане, Армении, Белоруссии и Грузии. В журнале публикуются оригинальные статьи и литературные обзоры по актуальным вопросам нефрологии, случаи из практики и клинические разборы, национальные рекомендации, переводы международных рекомендаций KDIGO (с разрешения). Аудитория журнала: нефрологи, педиатры и трансплантологи

Подробную информацию об обществе, правилах вступления и способах оплаты членских взносов можно получить на сайте www.nephro.ru

Краткая информация о мероприятиях, планируемых РДО в 2015 г.

1. VIII межрегиональная конференция РДО Приволжского федерального округа

Даты проведения: 24-25 апреля 2015 г.

Место проведения: Россия, Саратов

2. Неделя нефрологии – 2015, в рамках которой пройдут:

IX общероссийская конференция РДО

XIV международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ курс)

Международный конгресс Международного общества очищения крови ISBP 2015

Даты проведения: 15-19 сентября 2015 г.

Место проведения: Россия, Санкт-Петербург

3. VII межрегиональная конференция РДО Дальневосточного федерального округа

Даты проведения: 16-17 октября 2015 г.

Место проведения: Россия, Хабаровск

4. Ежегодный обучающий курс по нефрологии в рамках программы нефрологических посольств ISN GO под руководством Н. Левина (США)

Даты проведения: 26-31 октября 2015 г.

Место проведения: Россия, Москва

5. I межрегиональная конференция РДО Уральского федерального округа

Даты проведения: 4-5 декабря 2015 г.

Место проведения: Россия, Екатеринбург

Контактная информация

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

Андрусев Антон Михайлович, тел. (499) 1963122

Алпацкая Татьяна Николаевна, тел.: (499) 1961011, (903) 1887145

E-mail: rosdialysis@mail.ru

Сайт: <http://www.nephro.ru>



¹ Клиника
профессора
Калинченко
(Москва)

² Российский
университет
дружбы народов

Пролонгированная инъекционная форма тестостерона ундеканоата для лечения мужского гипогонадизма: опыт 10-летнего клинического применения – от истории создания до современной доказательной базы эффективности и безопасности

С.Ю. Калинин^{1,2}, И.А. Тюзиков¹, Л.О. Ворслов^{1,2}, Ю.А. Тишова^{1,2},
Е.А. Греков¹, А.М. Фомин^{1,2}

Адрес для переписки: Игорь Адамович Тюзиков, info@proandro.ru

В статье обобщены результаты новейших систематических обзоров и метаанализов. С учетом принципов доказательной медицины рассматриваются практические аспекты клинической эффективности и безопасности одного из наиболее популярных современных препаратов тестостерона для лечения мужского гипогонадизма – пролонгированного инъекционного тестостерона ундеканоата, разрешенного к применению в более чем 100 странах мира. Клинический опыт использования данной формы тестостерона в Европе и России превышает 10 лет, поэтому тестостерона ундеканоат входит в число наиболее изученных препаратов тестостерона в мире. На основании имеющихся доказательных данных показано позитивное влияние данного препарата в рамках андроген-заместительной терапии на параметры строения тела, углеводный обмен, эндотелиальную дисфункцию, сексуальную функцию, симптомы нижних мочевых путей, остеопороз, депрессивную симптоматику у гипогонадных мужчин. При этом имеются неоспоримые доказательства высокой безопасности терапии инъекционным тестостерона ундеканоатом, согласно которым такая терапия не сопровождается повышением рисков рака предстательной железы de novo.

Ключевые слова: мужской гипогонадизм, андроген-заместительная терапия, тестостерона ундеканоат, безопасность, эффективность, рак предстательной железы, доказательная медицина



Введение

С точки зрения патофизиологии мужской гипогонадизм определяется как клиническое состояние, характеризующееся неадекватной гонадной продукцией сперматозоидов и/или тестостерона вследствие различных тестикулярных повреждений или недостаточной стимуляции ткани яичек основными регулирующими гормонами – гипофизарными гонадотропинами. К ним относятся фолликулостимулирующий гормон, необходимый для запуска и обеспечения сперматогенеза, и лютеинизирующий гормон, регулирующий синтез тестостерона в клетках Лейдига яичек и поддерживающий нормальный сперматогенез. Однако термин «мужской гипогонадизм» очень редко используется в клинической практике для обозначения репродуктивных нарушений у мужчин. Как правило, они обозначаются термином «мужское бесплодие» [1]. Чаще всего под мужским гипогонадизмом понимают нарушение тестикулярного стероидогенеза в клетках Лейдига яичек, сопровождающееся различными клиническими проявлениями недостаточности эффектов тестостерона [2, 3].

Мужской гипогонадизм считается первичным (гипергонадотропным) при наличии любых анатомо-функциональных нарушений в яичках и исходно интактной гипофизарной регуляции или вторичным (гипогонадотропным) при нарушениях гипофизарной регуляции и исходно интактных яичках. Нормогонадотропный гипогонадизм возникает при нарушениях механизма обратной отрицательной связи между яичками и гипофизом (например, на фоне ожирения за счет патологических эффектов гормона жировой ткани лептина или при физиологическом старении – возрастной гипогонадизм или возрастной андрогенный дефицит) [1]. Симптомы мужского гипогонадизма могут развиваться в результате частичной или полной нечувствительности тканей к тестостерону или его метаболитам (5-альфа-дигидротестостерону или эстрогенам), а также вследствие уменьшения биодоступности тестостерона,

например, при повышении в крови уровня альбуминов или глобулина, связывающего половые стероиды. Кроме того, различают врожденный или приобретенный мужской гипогонадизм. Врожденный или рано дебютирующий мужской гипогонадизм клинически протекает более тяжело и драматично по сравнению с формами гипогонадизма, развивающимися с возрастом (например, возрастной андрогенный дефицит). Выбор метода коррекции мужского гипогонадизма определяется тремя ключевыми факторами:

- 1) формой гипогонадизма;
- 2) временем его возникновения;
- 3) ожиданиями и потребностями пациента [4].

Когда сохранение фертильности для пациентов с гипогонадизмом не является насущной потребностью, а ставится задача поддержания всех других андроген-зависимых функций, андроген-заместительная терапия представляется наиболее оптимальной фармакотерапевтической опцией [1–4].

История синтеза тестостерона и современные тренды мирового рынка препаратов тестостерона

Историческое развитие андроген-заместительной терапии превосходно описано в недавнем обзоре ведущих немецких андрологов [5]. Так, в конце XIX в. впервые в истории науки профессор университета в Геттингене (Германия) А.А. Berthold показал, что кастрация цыплят мужского пола предотвращает их развитие в петухов, это открытие сделало его пионером современной эндокринологии. В 1929 г. хирург J. Sveinsson трансплантировал фрагменты яичек от нуждающегося в деньгах фермера бизнесмену и впоследствии утверждал, что пациент смог удовлетворять 23-летнюю жену и даже стал отцом троих детей.

Однако учение о тестостероне, пока он не был синтезирован для клинического применения вплоть до 1930-х гг., основывалось на ненаучных принципах. «Эндокринология получила акушерское уродство при рождении», – так писал выдающийся современный эндокринолог

Н. Evans о гормональной терапии начала XX в. Характерные для этого периода времени клинические случаи дискредитировали эндокринологию, заставив современников говорить, что она базируется исключительно на коммерческой основе [5]. Только в 1932 г. А. Butenandt изолировал первый стероидный андроген (андростерон) из многих тысяч литров мочи, что положило конец эпохе ненаучного развития эндокринологии тестостерона.

В 1935 г. К. David и Е. Laqueur извлекли и очистили несколько миллиграммов более сильного, чем андростерон, андрогенного стероида, который они и назвали тестостероном. В том же самом году группы А. Butenandt из Геттингена и L. Ruzicka и A. Wettstein из Базеля одновременно осуществили химический синтез тестостерона, получив за это Нобелевскую премию по химии несколько лет спустя [5].

Несмотря на то что препараты тестостерона доступны для клинического применения уже почти 80 лет, потребление препаратов тестостерона во всем мире резко выросло (в 10–12 раз) только в последние два десятилетия [5]. Так, в Австралии за последние 20 лет расходы на производство препаратов тестостерона возросли, по разным оценкам, не менее чем в девять раз и составили в 2010 г. 16,3 млн долларов, при этом за последние 15 лет существенно увеличилось производство инъекционных и трансдермальных форм тестостерона [6]. В США с 2001 до 2011 г. использование препаратов тестостерона среди мужчин 40 лет и старше увеличилось почти в 4 раза: с 0,81% в 2001 г. до 2,91% в 2011 г., что привело к увеличению продаж тестостерона с 324 млн долларов в 2002 г. до 2 миллиардов долларов в 2011 г. [7].

История создания инъекционной формы тестостерона ундеканата

В 1980-х гг. Всемирная организация здравоохранения инициировала специальную программу (Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction) для изучения воз-

Урология



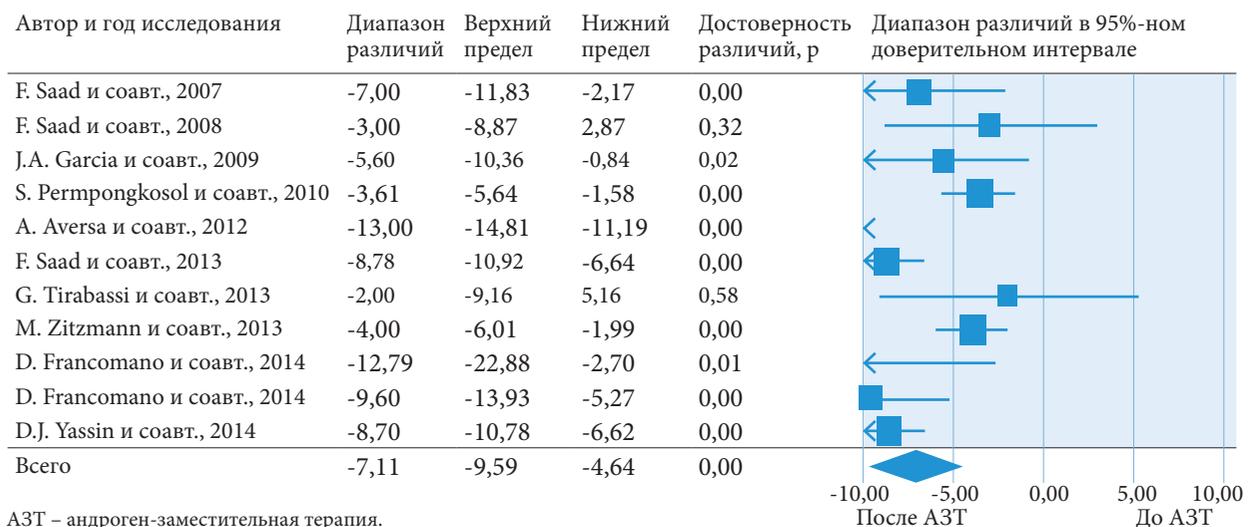
Таблица. Основные клинические эффекты терапии тестостерона ундеканоатом у гипогонадных мужчин по данным плацебоконтролируемых и плацебонеконтролируемых клинических рандомизированных исследований [8]

Клинический эффект	Клинические рандомизированные исследования	
	плацебоконтролируемые	плацебонеконтролируемые
Индекс массы тела	Уменьшается	Без изменений
Жировая масса	Уменьшается	Уменьшается
Масса тела	Уменьшается	Без изменений
Профиль глюкозы	Улучшается	Улучшается
Липидный профиль	Улучшается	Без изменений
Артериальное давление	Снижается	Без изменений
Сексуальная функция	Улучшается	Улучшается
Симптомы нижних мочевых путей	Уменьшаются	Без изменений
Депрессия	Уменьшается	Данных недостаточно для метаанализа
Минеральная плотность костной ткани	Улучшается	Данных недостаточно для метаанализа

возможности изменения химической структуры имевшихся тогда препаратов эфиров тестостерона с целью увеличения продолжительности «жизни молекулы». К слову, тогда уже в практике имелся пероральный препарат тестостерона ундеканоата. Его недостаточно удовлетворительные фармакодинамические характеристики (необходимость приема несколько раз в сутки, непредсказуемая всасываемость в желудочно-кишечном тракте и т.д.) не позволяли обеспечить длительную и стабильную концентрацию тестостерона в крови. В результате модификации молекулы тестостерона ундеканоата (перевод гидрофобного кислотного остатка в 17-бета-позицию) удалось повысить ее липофильные свойства

и существенно увеличить период полувыведения по сравнению с другими эфирами тестостерона. Так на основе масла семян зеленого чая был создан инъекционный пролонгированный препарат тестостерона ундеканоата, который впервые прошел апробацию в Китае на гипогонадных пациентах, получавших 500 мг ежемесячно. Однако тогда большой объем инъекции (8 мл для 1000 мг) создавал определенные проблемы с внутримышечным введением препарата. Позже был разработан новый формуляр для депо-препарата, что сделало возможным обеспечить дозу 250 мг тестостерона ундеканоата в объеме 1 мл масляного раствора. Наконец разработчики препарата остановились на его

современной форме – ампуле 4 мл, содержащей 1000 мг тестостерона ундеканоата в масляном растворе бензилбензоата и рафинированного касторового масла [2, 3]. Первые маркетинговые испытания инъекционного тестостерона ундеканоата начались в Финляндии 25 ноября 2003 г., и уже в 2004 г. он появился в Латинской Америке, Азии и ряде европейских стран. В марте 2014 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США зарегистрировало еще один инъекционный депо-препарат на основе тестостерона ундеканоата, который выпускается в виде ампул по 3 мл масляного раствора, содержащего 750 мг тестостерона ундеканоата.



АЗТ – андроген-заместительная терапия.

Рис. 1. Влияние терапии пролонгированным препаратом тестостерона ундеканоата на окружность талии (см) у мужчин по данным плацебоконтролируемых и плацебонеконтролируемых рандомизированных клинических исследований [8, 10, 19–55]



Таким образом, в настоящее время инъекционный тестостерона ундеканоат доступен по всему миру, разрешен к применению в более чем 100 странах и продается в более чем 80 странах.

Результаты клинических рандомизированных исследований эффективности пролонгированного инъекционного препарата тестостерона ундеканоата

Недавний метаанализ 2014 г., оценивавший эффективность инъекционного тестостерона ундеканоата, содержит ссылки на 99 статей, 33 из которых были включены в метаанализ, при этом в 11 работах представлены результаты плацебоконтролируемых клинических рандомизированных исследований [8–18].

Метаанализ основан на результатах лечения 3359 мужчин, получавших инъекции тестостерона ундеканоата, и 478 пациентов, получавших плацебо. Средняя продолжительность андроген-заместительной терапии составила 34,1 месяца. Средний возраст пациентов по всем исследованиям составил 56,8 года. Базовый уровень общего тестостерона крови – 8,4 нмоль/л, а индекс массы тела (ИМТ) – 30,5 кг/м².

Из 33 отобранных для метаанализа клинических рандомизированных исследований в шести исследованиях оценивалось влияние андроген-заместительной терапии в сме-

шанной популяции (гипогонадные/эугонадные пациенты), а 27 исследований оценивали эффекты тестостерона у мужчин с гипогонадизмом (уровень общего тестостерона ≤ 12 нмоль/л) (таблица) [8].

Влияние андроген-заместительной терапии инъекционным тестостерона ундеканоатом на параметры строения тела

Из 33 исследований, вошедших в метаанализ, в 18 имеется информация о динамике ИМТ до и после инъекций тестостерона ундеканоата. В целом использование инъекционного тестостерона ундеканоата ассоциировалось со значительным снижением ИМТ. Метарегрессионный анализ показал, что динамика снижения ИМТ на фоне применения инъекционного тестостерона ундеканоата была значительно слабее у пожилых пациентов, но в целом зависела от длительности андроген-заместительной терапии. Это позволяет утверждать, что максимальный эффект андроген-заместительной терапии достигается у более молодых мужчин, в том числе страдающих ожирением, которые получали терапию тестостероном в течение более длительного времени.

Положительный эффект инъекций тестостерона ундеканоата по снижению ИМТ был подтвержден в мультивариантном анализе после поправки на возраст, ИМТ и длительность терапии. Тем не менее когда анализ был страгифицирован

в зависимости от исходных характеристик пациентов, эти данные были подтверждены только для исследований с участием гипогонадных мужчин (общий уровень тестостерона ≤ 12 нмоль/л), но не для смешанных групп пациентов. К тому же позитивный эффект инъекционного тестостерона ундеканоата в отношении снижения ИМТ был подтвержден только в неконтролируемых исследованиях. Однако именно с применением тестостерона ундеканоата в значительной степени было связано уменьшение жировой массы как в неконтролируемых, так и плацебоконтролируемых клинических рандомизированных исследованиях (рис. 1) [10, 19–55].

Влияние андроген-заместительной терапии инъекционным тестостерона ундеканоатом на гликемический профиль и артериальное давление

Только в неконтролируемых клинических рандомизированных исследованиях было показано значительное улучшение профиля глюкозы и гликированного гемоглобина HbA1c на фоне применения инъекционного тестостерона ундеканоата, а также благоприятное влияние такой терапии на инсулинорезистентность. Последняя оценивалась по математической гомеостатической модели для оценки резистентности к инсулину (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – HOMA-IR).

Урология



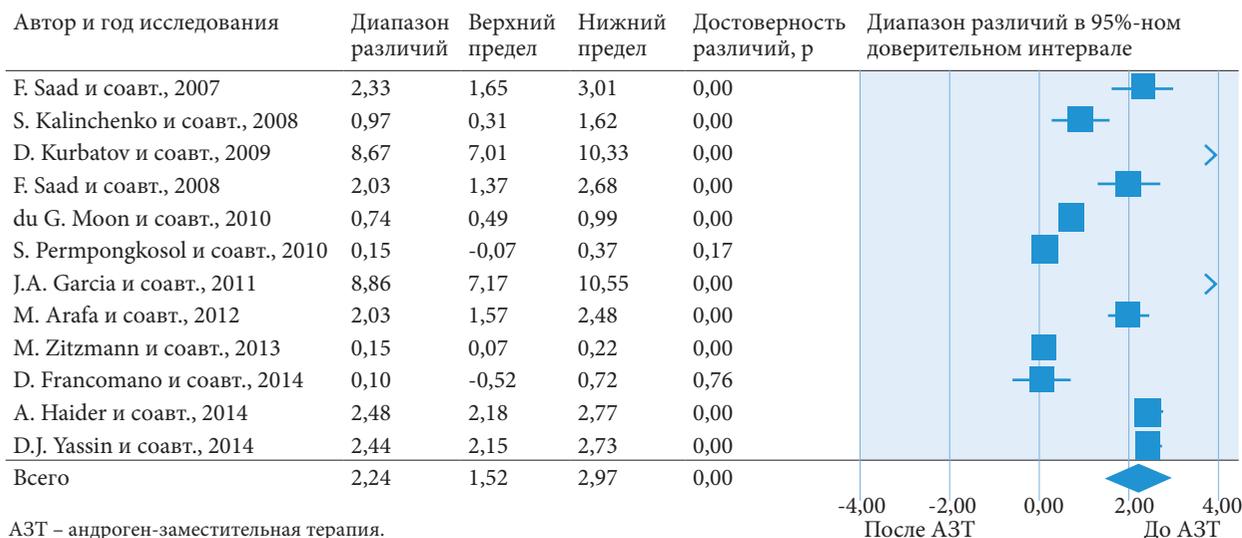
АЗТ – андроген-заместительная терапия.

Рис. 2. Влияние терапии пролонгированным препаратом тестостерона ундеканоата на уровень глюкозы в крови (ммоль/л) у мужчин по данным плацебоконтролируемых и плацебоконтролируемых рандомизированных клинических исследований [8, 10, 19–55]



АЗТ – андроген-заместительная терапия.

Рис. 3. Влияние терапии пролонгированным препаратом тестостерона ундеcanoата на уровень гликированного гемоглобина HbA1c (%) у мужчин по данным плацебоконтролируемых и плацебонеконтролируемых рандомизированных клинических исследований [8, 10, 19–55]



АЗТ – андроген-заместительная терапия.

Рис. 4. Влияние терапии пролонгированным препаратом тестостерона ундеcanoата на эректильную функцию у мужчин по данным плацебоконтролируемых и плацебонеконтролируемых рандомизированных клинических исследований [8, 10, 19–55]



АЗТ – андроген-заместительная терапия.

Рис. 5. Влияние терапии пролонгированным препаратом тестостерона ундеcanoата на выраженность симптомов нижних мочевых путей (по шкале IPSS) по данным плацебоконтролируемых и плацебонеконтролируемых рандомизированных клинических исследований [8, 12, 27–29, 33]



Положительный эффект инъекционного тестостерона ундеканата в отношении углеводного обмена в гомогенных группах только гипогонадных мужчин (оценка уровня гликированного гемоглобина HbA1c) наблюдался и в плацебо-контролируемых исследованиях. Применение инъекционного тестостерона ундеканата ассоциировалось и с достоверным улучшением липидного профиля (снижение уровня общего холестерина и триглицеридов, повышение уровня липопротеинов высокой плотности) в неконтролируемых клинических рандомизированных исследованиях. Аналогичные результаты наблюдались в отношении систолического и диастолического артериального давления (рис. 2 и 3) [10, 19–55].

Влияние андроген-заместительной терапии инъекционным тестостерона ундеканатом на сексуальную функцию

Терапия инъекционным тестостерона ундеканатом приводила к значительному улучшению эректильной функции в неконтролируемых исследованиях, но эта тенденция не была столь очевидной в плацебоконтролируемых исследованиях. При изучении однородных групп, состоящих из гипогонадных мужчин (уровень общего тестостерона < 12 нмоль/л), в начале исследования отмечался положительный эффект инъекционного тестостерона ундеканата в отношении эректильной функции как в плацебоконтролируемых, так и в неконтролируемых рандомизированных клинических исследованиях (рис. 4) [10, 19–55].

Влияние андроген-заместительной терапии инъекционным тестостерона ундеканатом на симптомы нижних мочевых путей

В неконтролируемых исследованиях терапия инъекционным тестостерона ундеканатом сопровождалась значительным уменьшением выраженности симптомов нижних мочевых путей у гипогонадных

мужчин, выраженность которых оценивалась по международной шкале оценки симптомов заболеваний предстательной железы (International Prostate Symptom Score – IPSS). Однако в плацебо-контролируемых клинических рандомизированных исследованиях этот эффект не был достоверным. Тем не менее при исследовании гомогенных групп только гипогонадных мужчин тенденция к значительно положительному эффекту в отношении симптомов нижних мочевых путей наблюдалась и в плацебоконтролируемых клинических рандомизированных исследованиях (рис. 5).

Влияние андроген-заместительной терапии инъекционным тестостерона ундеканатом на другие параметры

К настоящему времени в неконтролируемых рандомизированных клинических исследованиях доказан такой положительный эффект терапии инъекционным тестостерона ундеканатом, как улучшение минеральной плотности костной ткани и купирование симптомов депрессии (рис. 6).

Безопасность пролонгированной формы препарата тестостерона ундеканата в отношении риска рака предстательной железы

О высокой степени безопасности терапии тестостерона ундеканатом в отношении риска развития рака предстательной железы сообщается в самых последних систематических обзорах и метаанализах [56]. Согласно имеющимся данным, терапия тестостерона ундеканатом, как и любыми доступными в клинике препаратами тестостерона, не сопровождается достоверным повышением риска развития аденокарциномы предстательной железы, характерной для мужской популяции в целом. Терапия остается безопасной даже при наличии симптомов возрастного андрогенного дефицита у мужчин, перенесших радикальное лечение локального рака предстательной железы. При этом назначение андроген-за-

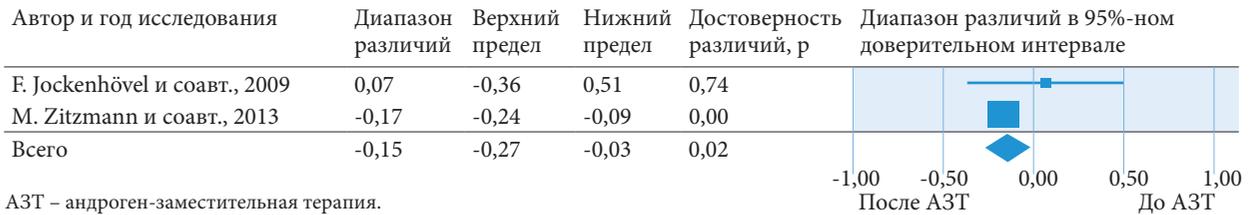
местительной терапии имеет определенный профилактический эффект в отношении рецидивов рака простаты в ложе железы, достоверно снижая их после радикальной простатэктомии, по разным данным, в 1,5–4 раза [57–66].

M.R. Feneley и M. Carruthers (2012) в своем систематическом обзоре приводят результаты 20-летнего наблюдения за 1365 мужчинами в возрасте 28–87 лет (средний возраст 55 лет) с симптоматическим андрогенным дефицитом, которые получали андроген-заместительную терапию [67]. Каждые шесть месяцев им выполнялись обследования, необходимые для своевременного обнаружения рака предстательной железы. На общие 212 лет терапии (или 2966 человеко-лет) у этих пациентов в течение 1–12 лет наблюдения было диагностировано 14 новых случаев рака простаты. Все опухоли оказались локализованными и потенциально курабельными. В ходе терапии достоверных изменений уровней фракций простатического специфического антигена (ПСА) крови не наблюдалось. Таким образом, у этих пациентов уровень ПСА не играл роль маркера рака предстательной железы. Авторы подчеркивают, что при адекватном мониторинге простаты андроген-заместительная терапия различными формами тестостерона безопасна [67].

Специфические побочные эффекты андроген-заместительной терапии инъекционным тестостерона ундеканатом

Согласно мнению большинства экспертов, инъекционный тестостерона ундеканат у мужчин крайне редко вызывает специфические побочные эффекты андроген-заместительной терапии [8]. Поскольку инъекционный тестостерона ундеканат является масляным раствором, то для него, как и для других аналогичных препаратов, теоретически существует риск развития легочной тромбоэмболии различной степени тяжести, но о таком виде осложнений при правильном

урология



АЗТ – андроген-заместительная терапия.

Рис. 6. Влияние терапии пролонгированным препаратом тестостерона ундеcanoата на выраженность депрессивных симптомов по данным плацебоконтролируемых и плацебонеконтролируемых рандомизированных клинических исследований [8, 9, 26]

введении масляного раствора тестостерона ундеcanoата сообщается крайне редко.

Основная профилактика легочных тромбоэмболий на фоне применения любых масляных лекарственных препаратов, включая инъекционный тестостерона ундеcanoат, заключается в соблюдении методики внутримышечного введения препарата с контролем нахождения иглы вне просвета сосуда. Для этого перед введением тестостерона ундеcanoата следует потянуть поршень шприца на себя – при отсутствии ретроградного поступления в шприц крови инъекция не несет в себе никакой тромбоэмболической опасности. При появлении крови в шприце при потягивании поршня на себя следует прекратить работу в данной области и выполнить введение препарата в другом месте. Иногда во время или сразу после инъекции могут быть такие системные симптомы, как головокружение, гипергидроз, гипотензия, парестезии или обморок. Они полностью обратимы. В связи с этими потенциальными рисками врач должен наблюдать за состоянием пациента в течение 30 минут после введения инъекционного препарата тестостерона ундеcanoата.

До сих пор ни об одном случае смерти в результате инъекционного введения тестостерона не сообщалось. Кроме того, частота легочных тромбоэмболических событий при введении тестостерона ундеcanoата в контролируемых и неконтролируемых рандомизированных клинических исследованиях, включавших 3556 пациентов, которые получили в общей сложности более 20 000 инъекций тестостерона ундеcanoата, составила

0,7 случаев (95%-ный доверительный интервал 0,6–0,8) на 10 000 доз инъекционного тестостерона ундеcanoата [8]. Подобные реакции описываются и для масляных препаратов тестостерона короткого действия – эфиров тестостерона [68].

Другим побочным эффектом любой андроген-заместительной терапии, особенно часто наблюдающимся при применении старых препаратов тестостерона короткого действия – эфиров тестостерона, является вторичный эритроцитоз. Его частота на фоне инъекций тестостерона ундеcanoата и плацебо достоверно не отличается, по крайней мере в контролируемых рандомизированных клинических исследованиях.

Негативные эффекты инъекционного тестостерона ундеcanoата в отношении предстательной железы также достоверно не отличаются от таковых в группе плацебо. В последнем метаанализе 2014 г. отражено уменьшение симптоматики по шкале IPSS [8]. Это позволяет сделать вывод, что гипогонадизм мешает правильной дифференциации и функционированию предстательной железы, а снижение тестостерона может приводить к возникновению аутоиммунного воспаления предстательной железы – одной из ведущих причин доброкачественной гиперплазии предстательной железы [8, 69–71]. Повышение уровня ПСА – андроген-зависимого протеина – ожидается у гипогонадных мужчин на фоне терапии любой формой тестостерона, включая инъекционный тестостерона ундеcanoат. Однако интересно отметить, что ни в одном рандомизированном клиническом исследовании не со-

общается о достоверном повышении уровня ПСА или случае рака предстательной железы [8, 72].

Заключение

Мужской гипогонадизм – это хроническое патологическое состояние, которое крайне негативно влияет практически на все аспекты жизни мужчины и нередко ведет к существенным физическим, психологическим и социальным последствиям для его здоровья. Поэтому очевидна необходимость своевременной диагностики и коррекции мужского гипогонадизма.

Инъекционная форма пролонгированного препарата тестостерона ундеcanoата используется в современной европейской клинической практике уже более десяти лет. Результаты самого нового метаанализа 2014 г., обобщающего опыт применения тестостерона ундеcanoата, наглядно демонстрируют высокую клиническую эффективность этой формы тестостерона в лечении различных клинических проявлений мужского гипогонадизма.

При правильном отборе кандидатов для проведения андроген-заместительной терапии, всестороннем обследовании пациента, адекватной оценке исходных клинико-лабораторных данных и наличии показаний для андроген-заместительной терапии, а также при регулярном мониторинге состояния предстательной железы терапия инъекционным пролонгированным тестостерона ундеcanoатом оказывается не только высокоэффективной, но и безопасной с точки зрения отсутствия влияния на риск развития рака предстательной железы. ☺



Литература

1. Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А. Практическая андрология. М.: Практическая медицина, 2009.
2. Buvat J, Maggi M., Guay A., Torres L.O. Testosterone deficiency in men: systematic review and standard operating procedures for diagnosis and treatment // J. Sex. Med. 2013. Vol. 10. № 1. P. 245–284.
3. Corona G., Rastrelli G., Vignozzi L. et al. How to recognize late-onset hypogonadism in men with sexual dysfunction // Asian J. Androl. 2012. Vol. 14. № 2. P. 251–259.
4. Corona G., Rastrelli G., Vignozzi L., Maggi M. Emerging medication for the treatment of male hypogonadism // Expert Opin. Emerg. Drugs. 2012. Vol. 17. № 2. P. 239–259.
5. Nieschlag E., Nieschlag S. Testosterone deficiency: a historical perspective // Asian J. Androl. 2014. Vol. 16. № 2. P. 161–168.
6. Handelsman D.J. Pharmacoepidemiology of testosterone prescribing in Australia, 1992–2010 // Med. J. Aust. 2012. Vol. 196. № 10. P. 642–645.
7. Baillargeon J., Urban R.J., Ottenbacher K.J. et al. Trends in androgen prescribing in the United States, 2001 to 2011 // JAMA Intern. Med. 2013. Vol. 173. № 15. P. 1465–1466.
8. Corona G., Maseroli E., Maggi M. Injectable testosterone undecanoate for the treatment of hypogonadism // Expert Opin. Pharmacother. 2014. Vol. 15. № 13. P. 1903–1926.
9. Zitzmann M., Mattern A., Hanisch J. et al. IPASS: a study on the tolerability and effectiveness of injectable testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism in a worldwide sample of 1,438 men // J. Sex. Med. 2013. Vol. 10. № 2. P. 579–588.
10. Minnemann T., Schubert M., Hübler D. et al. A four-year efficacy and safety study of the long-acting parenteral testosterone undecanoate // Aging Male. 2007. Vol. 10. № 3. P. 155–158.
11. Kalinchenko S.Y., Tishova Y.A., Mskhalaya G.J. et al. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double blinded placebo-controlled Moscow study // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2010. Vol. 73. № 5. P. 602–612.
12. Kalinchenko S., Vishnevskiy E., Koval A. et al. Beneficial effects of testosterone administration on symptoms of the lower urinary tract in men with late-onset hypogonadism: a pilot study // Aging Male. 2008. Vol. 11. № 2. P. 57–61.
13. Mathur A., Malkin C., Saeed B. et al. Long-term benefits of testosterone replacement therapy on angina threshold and atheroma in men // Eur. J. Endocrinol. 2009. Vol. 161. № 3. P. 443–449.
14. Aversa A., Bruzziches R., Francomano D. et al. Effects of testosterone undecanoate on cardiovascular risk factors and atherosclerosis in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: results from a 24-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study // J. Sex. Med. 2010. Vol. 7. № 10. P. 3495–3503.
15. Fennell C., Sartorius G., Ly L.P. et al. Randomized cross-over clinical trial of injectable vs. implantable depot testosterone for maintenance of testosterone replacement therapy in androgen deficient men // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2010. Vol. 73. № 1. P. 102–109.
16. Giltay E.J., Tishova Y.A., Mskhalaya G.J. et al. Effects of testosterone supplementation on depressive symptoms and sexual dysfunction in hypogonadal men with the metabolic syndrome // J. Sex. Med. 2010. Vol. 7. № 7. P. 2572–2582.
17. Francomano D., Bruzziches R., Barbaro G. et al. Effects of testosterone undecanoate replacement and withdrawal on cardio-metabolic, hormonal and body composition outcomes in severely obese hypogonadal men: a pilot study // J. Endocrinol. Invest. 2014. Vol. 37. № 4. P. 401–411.
18. Corona G., Isidori A.M., Buvat J. et al. Testosterone supplementation and sexual function: a meta-analysis study // J. Sex. Med. 2014. Vol. 11. № 6. P. 1577–1592.
19. Saad F., Gooren L., Haider A., Yassin A. An exploratory study of the effects of 12 month administration of the novel long-acting testosterone undecanoate on measures of sexual function and the metabolic syndrome // Arch. Androl. 2007. Vol. 53. № 6. P. 353–357.
20. Agle Dahl I., Hansen J.B., Svartberg J. Impact of testosterone treatment on postprandial triglyceride metabolism in elderly men with subnormal testosterone levels // Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2008. Vol. 68. № 7. P. 641–648.
21. Giltay E.J., Haider A., Saad F., Gooren L.J. C-reactive protein levels and ageing male symptoms in hypogonadal men treated with testosterone supplementation // Andrologia. 2008. Vol. 40. № 6. P. 398–400.
22. Kurbatov D., Kuznetsky J., Traish A. Testosterone improves erectile function in hypogonadal patients with venous leakage // J. Androl. 2008. Vol. 29. № 6. P. 630–637.
23. Saad F., Gooren L.J., Haider A., Yassin A. A dose-response study of testosterone on sexual dysfunction and features of the metabolic syndrome using testosterone gel and parenteral testosterone undecanoate // J. Androl. 2008. Vol. 29. № 1. P. 102–105.
24. Svartberg J., Agle Dahl I., Figenschau Y. et al. Testosterone treatment in elderly men with subnormal testosterone levels improves body composition and BMD in the hip // Int. J. Impot. Res. 2008. Vol. 20. № 4. P. 378–387.
25. Caminiti G., Volterrani M., Iellamo F. et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized study // J. Am. Coll. Cardiol. 2009. Vol. 54. № 10. P. 919–927.
26. Jockenhövel F., Minnemann T., Schubert M. et al. Comparison of longacting testosterone undecanoate formulation versus testosterone enanthate on sexual function and mood in hypogonadal men // Eur. J. Endocrinol. 2009. Vol. 160. № 5. P. 815–819.
27. Moon du G., Park M.G., Lee S.W. et al. The efficacy and safety of testosterone undecanoate (Nebido) in testosterone deficiency syndrome in Korean: a multicenter prospective study // J. Sex. Med. 2010. Vol. 7. № 6. P. 2253–2260.
28. Permpongkosol S., Tantirangsee N., Ratana-olarn K. Treatment of 161 men with symptomatic late onset hypogonadism with long-acting parenteral testosterone un-

Урология



- decanoate: effects on body composition, lipids, and psychosexual complaints // *J. Sex. Med.* 2010. Vol. 7. № 11. P. 3765–3374.
29. Garcia J.A., Sanchez P.E., Fraile C., Escovar P. Testosterone undecanoate improves erectile dysfunction in hypogonadal men with the metabolic syndrome refractory to treatment with phosphodiesterase type 5 inhibitors alone // *Andrologia*. 2011. Vol. 43. № 5. P. 293–296.
30. Arafa M., Zohdy W., Aboulsoud S., Shamloul R. Prevalence of late-onset hypogonadism in men with type 2 diabetes mellitus // *Andrologia*. 2012. Vol. 44. Suppl. 1. P. 756–763.
31. Ho C.C., Tong S.F., Low W.Y. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on the effect of longacting testosterone treatment as assessed by the Aging Male Symptoms scale // *BJU Int.* 2012. Vol. 110. № 2. P. 260–265.
32. Tong S.F., Ng C.J., Lee B.C. et al. Effect of long-acting testosterone undecanoate treatment on quality of life in men with testosterone deficiency syndrome: a double blind randomized controlled trial // *Asian J. Androl.* 2012. Vol. 14. № 4. P. 604–611.
33. Aversa A., Bruzziches R., Francomano D. et al. Effects of long-acting testosterone undecanoate on bone mineral density in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: results from a 36 months controlled study // *Aging Male*. 2012. Vol. 15. № 2. P. 96–102.
34. Hoyos C.M., Yee B.J., Phillips C.L. et al. Body compositional and cardiometabolic effects of testosterone therapy in obese men with severe obstructive sleep apnoea: a randomised placebo-controlled trial // *Eur. J. Endocrinol.* 2012. Vol. 167. № 4. P. 531–541.
35. Jo D.G., Lee H.S., Joo Y.M., Seo J.T. Effect of testosterone replacement therapy on bone mineral density in patients with Klinefelter syndrome // *Yonsei Med. J.* 2013. Vol. 54. № 6. P. 1331–1335.
36. Ko Y.H., Moon du G., Moon K.H. Testosterone replacement alone for testosterone deficiency syndrome improves moderate lower urinary tract symptoms: one year follow-up // *World J. Mens Health*. 2013. Vol. 31. № 1. P. 47–52.
37. Saad F., Haider A., Doros G., Traish A. Long-term treatment of hypogonadal men with testosterone produces substantial and sustained weight loss // *Obesity (Silver Spring)*. 2013. Vol. 21. № 10. P. 1975–1981.
38. Traish A.M., Haider A., Doros G., Saad F. Long-term testosterone therapy in hypogonadal men ameliorates elements of the metabolic syndrome: an observational, long-term registry study // *Int. J. Clin. Pract.* 2014. Vol. 68. № 3. P. 314–329.
39. Tan W.S., Low W.Y., Ng C.J. et al. Efficacy and safety of long-acting intramuscular testosterone undecanoate in aging men: a randomised controlled study // *BJU Int.* 2013. Vol. 111. № 7. P. 1130–1140.
40. Tirabassi G., Delli Muti N., Corona G. et al. Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism independently influences recovery of male sexual function after testosterone replacement therapy in postsurgical hypogonadotropic hypogonadism // *J. Sex. Med.* 2014. Vol. 11. № 5. P. 1302–1308.
41. Tirabassi G., Delli Muti N., Corona G. et al. Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism regulates the metabolic effects of testosterone replacement therapy in male postsurgical hypogonadotropic hypogonadism // *Int. J. Endocrinol.* 2013. Vol. 2013. № 2013. ID 816740.
42. Francomano D., Ilacqua A., Bruzziches R. et al. Effects of 5-year treatment with testosterone undecanoate on lower urinary tract symptoms in obese men with hypogonadism and metabolic syndrome // *Urology*. 2014. Vol. 83. № 1. P. 167–173.
43. Francomano D., Lenzi A., Aversa A. Effects of five-year treatment with testosterone undecanoate on metabolic and hormonal parameters in ageing men with metabolic syndrome // *Int. J. Endocrinol.* 2014. Vol. 2014. № 2014. ID 527470.
44. Hackett G., Cole N., Bhartia M. et al. Testosterone replacement therapy with long-acting testosterone undecanoate improves sexual function and quality-of-life parameters vs. placebo in a population of men with type 2 diabetes // *J. Sex. Med.* 2013. Vol. 10. № 6. P. 1612–1627.
45. Yassin D.J., Doros G., Hammerer P.G., Yassin A.A. Long-term testosterone treatment in elderly men with hypogonadism and erectile dysfunction reduces obesity parameters and improves metabolic syndrome and health-related quality of life // *J. Sex. Med.* 2014. Vol. 11. № 6. P. 1567–1576.
46. Isidori A.M., Buvat J., Corona G. et al. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment – a systematic review // *Eur. Urol.* 2014. Vol. 65. № 1. P. 99–112.
47. Hackett G., Cole N., Bhartia M. et al. The response to testosterone undecanoate in men with type 2 diabetes is dependent on achieving threshold serum levels (the BLAST study) // *Int. J. Clin. Pract.* 2014. Vol. 68. № 2. P. 203–215.
48. Corona G., Rastrelli G., Monami M. et al. Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Endocrinol.* 2013. Vol. 168. № 6. P. 829–843.
49. Saad F., Aversa A., Isidori A.M., Gooren L.J. Testosterone as potential effective therapy in treatment of obesity in men with testosterone deficiency: a review // *Curr. Diabetes Rev.* 2012. Vol. 8. № 2. P. 131–143.
50. Corona G., Rastrelli G., Silverii A. et al. The identification of prediabetes condition with ARIC algorithm predicts long-term CV events in patients with erectile dysfunction // *J. Sex. Med.* 2013. Vol. 10. № 4. P. 1114–1123.
51. Corona G., Rastrelli G., Balercia G. et al. Hormonal association and sexual dysfunction in patients with impaired fasting glucose: a cross-sectional and longitudinal study // *J. Sex. Med.* 2012. Vol. 9. № 6. P. 1669–1680.
52. Corona G., Giorda C.B., Cucinotta D. et al. The SUBITO-DE study: sexual dysfunction in newly diagnosed type 2 diabetes male patients // *J. Endocrinol. Invest.* 2013. Vol. 36. № 10. P. 864–868.
53. Corona G., Giorda C., Cucinotta D. et al. Sexual dysfunction at the onset of type 2 diabetes: the interplay of depression, hormonal and cardiovascular factors // *J. Sex. Med.* 2014. Vol. 11. № 8. P. 2065–2073.
54. Corona G., Mannucci E., Petrone L. et al. NCEP-ATPIII-defined metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and prevalence



- of hypogonadism in male patients with sexual dysfunction // J. Sex. Med. 2007. Vol. 4. № 4. Pt. 1. P. 1038–1045.
55. Haider A., Yassin A., Doros G., Saad F. Effects of long-term testosterone therapy on patients with "diabetes": results of observational studies of pooled analyses in obese hypogonadal men with type 2 diabetes // Int. J. Endocrinol. 2014. Vol. 2014. № 2014. ID 683515.
56. Haider A., Zitzmann M., Doros G. et al. Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from five year-median follow-up of three registries // J. Urol. 2015. Vol. 193. № 1. P. 80–86.
57. Nakano K., Kiuchi H., Miyagawa Y. et al. Testosterone replacement therapy for late-onset hypogonadism after radical prostatectomy: a case report // Hinyokika Kiyo. 2014. Vol. 60. № 8. P. 397–400.
58. Cui Y., Zong H., Yan H., Zhang Y. The effect of testosterone replacement therapy on prostate cancer: a systematic review and meta-analysis // Prostate Cancer Prostatic Dis. 2014. Vol. 17. № 2. P. 132–143.
59. Estrada Domínguez F., Borque Fernando A., Rodríguez Vela L. Patient with testosterone deficit syndrome after external beam radiotherapy // Arch. Esp. Urol. 2013. Vol. 66. № 7. P. 669–674.
60. 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.
61. Morgentaler A. Testosterone therapy for men at risk for or with history of prostate cancer // Curr. Treat. Options Oncol. 2006. Vol. 7. № 5. P. 363–369.
62. Morgentaler A. New concepts regarding testosterone and prostate cancer: a breath of fresh air // Oncology (Williston Park). 2014. Vol. 28. № 5. P. 404–405.
63. Linares Espinós E., Martínez-Salamanca J.I., Morgentaler A. et al. Patient with testosterone deficit syndrome after radical prostatectomy // Arch. Esp. Urol. 2013. Vol. 66. № 7. P. 663–668.
64. Khera M., Crawford D., Morales A. et al. A new era of testosterone and prostate cancer: from physiology to clinical implications // Eur. Urol. 2014. Vol. 65. № 1. P. 115–123.
65. Morgentaler A. Low testosterone levels are related to poor prognosis factors in men with prostate cancer prior to treatment // BJU Int. 2012. Vol. 110. № 11. Pt. B. P. E547.
66. Jannini E.A., Gravina G.L., Morgentaler A. et al. Is testosterone a friend or a foe of the prostate? // J. Sex. Med. 2011. Vol. 8. № 4. P. 946–955.
67. Feneley M.R., Carruthers M. Is testosterone treatment good for the prostate? Study of safety during long-term treatment // J. Sex. Med. 2012. Vol. 9. № 8. P. 2138–2149.
68. Mackey M.A., Conway A.J., Handelsman D.J. Tolerability of intramuscular injections of testosterone ester in oil vehicle // Hum. Reprod. 1995. Vol. 10. № 4. P. 862–865.
69. Vignozzi L., Gacci M., Cellai I. et al. Fat boosts, while androgen receptor activation counteracts, BPH-associated prostate inflammation // Prostate. 2013. Vol. 73. № 8. P. 789–800.
70. Fibbi B., Penna G., Morelli A. et al. Chronic inflammation in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia // Int. J. Androl. 2010. Vol. 33. № 32. P. 475–488.
71. Corona G., Vignozzi L., Sforza A., Maggi M. Risks and benefits of late onset hypogonadism treatment: an expert opinion // World J. Mens Health. 2013. Vol. 31. № 2. P. 103–125.
72. Corona G., Baldi E., Maggi M. Androgen regulation of prostate cancer: where are we now? // J. Endocrinol. Invest. 2011. Vol. 34. № 3. P. 232–243.

A Prolonged Release Injectable Testosterone Undecanoate for Treatment of Male Hypogonadism: a 10-Year Experience of Clinical Usage – from a Story of Development to the Modern Evidence-Based Efficacy and Safety

S.Yu. Kalinchenko^{1,2}, I.A. Tyuzikov¹, L.O. Vorslov^{1,2}, Yu.A. Tishova^{1,2}, Ye.A. Grekov¹, A.M. Fomin^{1,2}

¹ Clinic of Professor Kalinchenko (Moscow)

² People's Friendship University of Russia

Contact person: Igor Adamovich Tyuzikov, info@proandro.ru

In the paper we summarized the results from the latest systematic reviews and meta-analyses. By taking into consideration principles of evidence-based medicine, we discussed practical aspects on clinical efficacy and safety for one of the most popular modern testosterone-containing drugs in treatment of male hypogonadism such as a prolonged release injectable testosterone undecanoate, which has been approved for use in more than 100 countries worldwide. A clinical experience of applying this kind of testosterone-containing drug in Europe and Russia exceeds 10 years, therefore testosterone undecanoate is among the most examined testosterone-containing drugs worldwide. According to the available evidence-based data, it was demonstrated that this drug as a part of androgen replacement therapy displayed a positive influence on parameters of the body structure, carbohydrate turnover, endothelial dysfunction, sexual function, lower urinary tract symptoms, osteoporosis, and depression symptoms in hypogonadal males. Upon that, there is an indisputable proof regarding a high safety of therapy with injectable testosterone undecanoate with respect to prostatic gland, which was not accompanied with elevated risk of de novo prostate cancer.

Key words: male hypogonadism, androgen replacement therapy, testosterone undecanoate, safety, efficacy, prostate cancer, evidence-based medicine

урология



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

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

Использование антиоксидантов в комбинированной терапии мужского бесплодия при воспалительных заболеваниях

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

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

Воспалительные заболевания желез мочеполового тракта, и прежде всего хронический простатит, относятся к наиболее частым причинам бесплодия у мужчин. Тщательное выявление и успешное лечение данного патологического процесса – это путь к восстановлению утраченной способности к зачатию. В обзоре рассматриваются вопросы влияния воспалительного процесса, антибактериальной терапии и их последствий на сперматогенез. Для устранения негативных эффектов лечения, а также для ускорения восстановления показателей спермограммы предложено использовать комбинированную терапию антиоксидантными препаратами.

Ключевые слова: воспалительные заболевания мочеполового тракта, антибактериальная терапия, сперматогенез, окислительный стресс, антиоксиданты

Инфекционно-воспалительные заболевания предстательной железы (простатит) – это одна из причин мужского бесплодия. При этом более чем у 65% пациентов отмечается ухудшение параметров спермы, связанное с клиническими симптомами хронического простатита. Инфекционно-воспалительная

интоксикация прежде всего вызывает изменения биологической активности эякулята – снижение жизнеспособности и подвижности сперматозоидов, а также их морфологической структуры [1, 2].

Воспалительные заболевания половых органов и урогенитальные инфекции отрицательно влияют на мужскую фертильность. Во-

первых, воспалительные заболевания предстательной железы и семенных пузырьков изменяют физические свойства семенной плазмы. Предстательная железа продуцирует около 30% семенной жидкости, обеспечивающей жизнеспособность сперматозоидов, их транспорт и оплодотворяющую способность. В этой связи можно предположить, что изменения секреторной активности железы могут нарушить способность сперматозоидов к оплодотворению.

Во-вторых, воспалительный процесс запускает аутоиммунные механизмы антиспермального иммунитета, который воздействует на сперматозоиды, вызывая различные морфофункциональные их изменения, а также ухудшает связь сперматозоидов с яйцеклеткой. Последнее в свою очередь негативно влияет на последующие стадии развития плодного яйца. В-третьих, лейкоцитоспермия, вызванная воспалением, повышает скорость перекисного окисления липидов. В нетяжелых случаях это приводит к преждевременной капацитации



и акросомальной реакции сперматозоидов, а в серьезных случаях – к прямому повреждению сперматозоидов с развитием некротоспермии (отсутствие жизнеспособности сперматозоидов).

Лейкоцитоспермия – это наиболее частое проявление простатита, которое вызывает уменьшение количества и снижение подвижности сперматозоидов в эякуляте. Кроме того, продолжительность заболевания и морфологические дефекты сперматозоидов взаимосвязаны.

В норме количество лейкоцитов в эякуляте не должно превышать $1,0 \times 10^6/\text{л}$. Среди мужчин, состоящих в бесплодном браке, лейкоцитоспермия, то есть повышенное число лейкоцитов в эякуляте, обнаруживается в 10–20% случаев. Повышенное количество лейкоцитов является важным показателем воспалительных заболеваний половых органов. Однако четкая закономерность между присутствием лейкоцитов и выраженностью симптомов или степенью изменений в предстательной железе прослеживается не всегда. Тем не менее количество лейкоцитов в семенной плазме у бесплодных пациентов выше, чем у фертильных мужчин. Лейкоцитоспермия также служит неблагоприятным прогностическим фактором при экстракорпоральном оплодотворении.

Исследования последних лет позволили уточнить характер воздействия лейкоцитоспермии на функции сперматозоидов. Одной из основных причин, приводящих к нарушению мужской репродуктивной функции, считают избыточную продукцию активных форм кислорода [3]. Активные формы кислорода – это окислители с высокой реакционной способностью, принадлежащие к классу свободных радикалов. Ввиду своей неустойчивости окислители реагируют со многими биохимическими веществами, такими как липиды, аминокислоты, углеводы, белки и ДНК. Несмотря на то что наличие свободных радикалов в спермато-

зоидах обнаружили еще в 1943 г. [4], их роль в мужской репродуктивной физиологии была описана только в 1989 г. [5], и в настоящее время исследования в этой области продолжают.

Роль активных форм кислорода во время вторжения, адгезии и размножения микроорганизмов в мужском генитальном тракте в значительной степени не установлена. Известно, что нормальная функция сперматозоидов (капацитация, гиперактивация, акросомальная реакция, а также слияние и оплодотворение с ооцитами) возможна только при низком уровне свободных радикалов [6, 7]. Избыток лейкоцитов, приводящий к росту активных форм кислорода, запускает капацитацию и акросомальную реакцию в более ранние сроки, что приводит к нарушению их оплодотворяющей способности [8]. Другими словами, высокий уровень активных форм кислорода вызывает каскад патологических состояний, которые отрицательно влияют на функцию сперматозоидов [9]. От 40 до 80% пациентов с бесплодием имеют высокий уровень активных форм кислорода [10].

Следует отметить, что выявление повышенного уровня активных форм кислорода, генерируемых лейкоцитами при воспалении, вызванном простатитом, играет важную роль при подготовке к искусственному оплодотворению.

Появляется все больше доказательств того, что сперматозоиды защищены от пагубных эффектов активных форм кислорода мощными антиоксидантами, содержащимися в семенной плазме. Защитные способности семенной плазмы имеют значительные индивидуальные колебания. В том случае, когда производство активных форм кислорода превышает возможности системы антиоксидантной защиты по их нейтрализации, возникает окислительный стресс.

Окислительный стресс существенно ухудшает сперматогенез,

что может привести к мужскому бесплодию [11, 12], а также считается одной из причин нарушения денатурации ДНК в одноцепочечной ДНК и двунитевых разрывов ДНК [13].

В семенной плазме бесплодных мужчин уровень антиоксидантов значительно ниже, чем у фертильных мужчин. При бесплодии, связанном с повышенным уровнем кислородных радикалов в сперме, терапевтический эффект может оказать прием антиоксидантов, снижающих уровень активных форм кислорода. Поэтому тщательное выявление и успешное лечение даже бессимптомно протекающих хронических простатитов – это путь к восстановлению утраченной способности к зачатию.

В стандартной терапии простатита чаще всего применяются антибактериальные препараты, которые с различной эффективностью устраняют бактериоспермию и лейкоцитоспермию. Однако и сам воспалительный процесс, и антибиотикотерапия могут влиять на сперматогенез и другие параметры спермы. В литературе описаны различные исследования, которые демонстрируют негативное влияние антибиотиков как на сперматогенез, так и на фертильность мужчин в целом [1]. Так, было описано токсичное воздействие антибиотиков группы фторхинолонов на сперматозоиды.

В исследовании, в котором оценивалось влияние приема некоторых фторхинолонов на мужскую фертильность, было продемонстрировано ухудшение показателей спермы. Это проявлялось снижением количества эякулята, подвижности и концентрации сперматозоидов, значительно сократилась выработка лактатдегидрогеназы тканью яичка. Данные эффекты были дозозависимы [14].

В другом исследовании токсическое воздействие на репродуктивную систему оказывал ципрофлоксацин, снижая концентрацию сперматозоидов, их



подвижность и жизнеспособность. Ципрофлоксацин вызывал существенное уменьшение числа сперматогенных клеток (сперматогоний, сперматоцитов, сперматид и сперматозоидов) в семенных канальцах [15].

Использование энрофлоксацина имело негативные последствия для репродуктивной системы, что было продемонстрировано в эксперименте на мышах-самцах. Этот препарат снижал подвижность эпидидимальных сперматозоидов. Кроме того, на фоне приема энрофлоксацина было увеличено количество аномальных сперматозоидов. Иными словами, препарат нарушал сперматогенез, вызывая снижение подвижности сперматозоидов и морфологические аномалии [16].

Было проведено исследование влияния ципрофлоксацина на ткань яичка самцов морской свинки. Авторы выявили уменьшение веса яичек и концентрации сперматозоидов в эякуляте, а также снижение уровня тестостерона, зависящие от продолжительности приема и используемых доз ципрофлоксацина [17].

В другом исследовании оценивались последствия приема гентамицина и офлоксацина для ткани яичка. И гентамицин, и офлоксацин значительно снижали массу яичка, придатка яичка и семенных пузырьков. Согласно результатам эксперимента, аминогликозиды (гентамицин, неомицин, стрептомицин) и фторхинолоны (офлоксацин) неблагоприятно воздействовали на параметры спермы и мужской репродуктивной системы. Только ципрофлоксацин не оказывал какого-либо значительного влияния на подвижность сперматозоидов [18]. Экспериментальные исследования показали, что ципрофлоксацин даже в высоких дозах способен купировать бактериальные инфекции с минимальным токсическим воздействием на функциональное состояние сперматозоидов.

Приведенные результаты исследований демонстрируют токсическое воздействие антибиоти-

ков на мужскую репродуктивную систему. Однако, несмотря на негативное влияние антибактериальной терапии на показатели спермограммы, выраженное в той или иной степени, иных подходов к терапии инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта в настоящее время нет.

Таким образом, при наличии инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта неблагоприятное воздействие на мужскую репродуктивную систему оказывают, с одной стороны, инфекционно-воспалительный процесс, вызывающий окислительный стресс, проявляющийся повреждением структуры сперматозоидов, с другой – антибактериальная терапия, также сопровождающаяся снижением репродуктивного потенциала пациентов.

В настоящее время имеется достаточное количество работ, посвященных роли антиоксидантов в восстановлении мужской фертильности. Известно, что различные антиоксиданты являются некой системой обороны, которая включает ферментативные и неферментативные механизмы защиты. Роль антиоксидантов семенной плазмы – защита от активных форм кислорода, сдерживание их концентрации в нормальном физиологическом диапазоне [19]. Другими словами, антиоксиданты в семенной плазме и сперматозоидах поддерживают устойчивое состояние уровня активных форм кислорода в сперме путем преобразования свободных радикалов в безопасные «нераагирующие» вещества. Антиоксидантная активность определяется зрелостью сперматозоида, имеющего цитоплазму. Поскольку во всех клетках организма человека, как правило, именно цитоплазма является основным источником антиоксидантов, ее физиологическое минимальное содержание в зрелом сперматозоиде создает предпосылки для дефицита как антиоксидантной защиты, так

и эндогенных механизмов восстановления.

Как известно, общая антиоксидантная мощность спермы у пациентов с лейкоцитоспермией и простатитом снижена [20], поэтому дефицит антиоксидантной системы может компенсироваться различными антиоксидантными комплексами [21].

В последнее время L-карнитин и L-ацетил-карнитин, способные защитить клеточную мембрану от свободных радикалов, приобрели большое значение в лечении мужского бесплодия [22, 23]. Карнитин также участвует в энергетическом обеспечении сперматозоидов через бета-окисление длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях [24]. Кроме того, он обладает антиапоптотическим эффектом [25].

Качество спермы зависит не только от содержания L-карнитина, но и от поступления в организм витаминов и некоторых аминокислот, например, аргинина (1-амино-4-гуанидино-валериановая кислота) и коэнзима Q₁₀.

Аргинин является важнейшим регулятором сердечно-сосудистой, иммунологических, нейромедиаторных систем и печеночной функции. До 80% аргинина содержится в белках семенной жидкости, а его дефицит может являться причиной патозооспермии.

Коэнзим Q₁₀ (убихинон) по строению близок к витамину К, содержится в большинстве тканей человеческого организма. Кофермент Q₁₀ защищает репродуктивную систему от негативного действия свободных радикалов. Прием коэнзима Q₁₀ позволяет увеличить количество подвижных сперматозоидов.

Вирусные и бактериальные инфекции часто ассоциируются с дефицитом макро- и микроэлементов, в том числе с дефицитом незаменимого микроэлемента селена. Селен необходим для нормальной функционирования как адаптивного, так и врожденного иммунитета, способствует пролиферации и дифференциации CD4+ Т-лимфоцитов в сторо-



ну Т-хелперов, поддерживая тем самым острый клеточный иммунный ответ [26].

Антиоксидантной и потенциальной антивирусной активностью также обладает витамин Е [27]. Он предотвращает повреждение клеточных стенок, нейтрализуя пероксид водорода и другие активные формы кислорода, а также необходим для роста новых клеток и нормального функционирования иммунной системы. Доказано, что прием витамина Е снижает «тяжесть» окислительного стресса в ткани яичек, повышает подвижность сперматозоидов и положительно влияет на их способность проникать в яйцеклетку. Наблюдается эффект синергизма при одновременном приеме витамина Е, ретинола и селена за счет взаимного предотвращения окисления (разрушения) как в кишечнике, так и в тканях. Иначе говоря, при употреблении вместе эти вещества проявляют более выраженную эффективность в более низких дозах.

Цинк – это жизненно важный микроэлемент. Он абсолютно необходим для клеточного дыхания, утилизации кислорода, воспроизведения генетического материала (ДНК и РНК), поддержания целостности клеточных стенок и обезвреживания свободных радикалов. В организме человека цинк концентрируется во всех органах и тканях, в том числе в яичках, придатках яичек, в предстательной железе, в достаточно большом количестве содержится в сперме. Он запускает и поддерживает процессы производства мужского полового гормона – тестостерона и активизирует сперматогенез. Цинк активирует глутатионпероксидазу, которая необходима для нормального созревания и подвижности сперматозоидов, а также участвует в регуляции активности других ферментов спермоплазмы, способствует регуляции процессов коагуляции и разжижения эякулята.

Цинк и витамин А биохимически взаимосвязаны: витамин А способствует усвоению цинка, а без

цинка невозможно усвоение витамина А. Одновременный прием цинка и витамина А актуален при мужском бесплодии и аномалиях сперматогенеза, обусловленных различными факторами, в частности инфекционными заболеваниями. Витамин А (ретинол) – важное звено антиоксидантной системы, поскольку он защищает клеточные мембраны от окисления, влияет на синтез белков и поддерживает репродуктивные функции. Наличие витамина А в семенной жидкости также необходимо для нормального сперматогенеза и поддержания подвижности сперматозоидов.

Перечисленные активные вещества входят в состав комплекса АндроДоз, который производится швейцарской компанией DSM Nutritional Products и отвечает самым высоким стандартам качества. Следует отметить, что в комбинации компоненты комплекса АндроДоз действуют намного сильнее и достигают более выраженного клинического эффекта, чем по отдельности.

Особенно перспективным для предотвращения окислительного стресса и снижения его негативного влияния на сперматогенез является совместное одновременное применение жирорастворимых и водорастворимых антиоксидантов, однако при использовании обычных технологий это представляется трудно выполнимым.

Сочетание жирорастворимых и водорастворимых антиоксидантных компонентов оказалось возможным благодаря использованию нанотехнологии Actielease в производстве жирорастворимых субстанций АндроДоза (коэнзима Q₁₀, витаминов Е и А). Данной технологией достигается микрокапсулирование или разделение активных ингредиентов на микроскопические наночастицы, что в сочетании с особой полисахаридной матрицей обеспечивает водорастворимость и стабильность, оптимальную концентрацию компонентов состава АндроДоза, а также равномерное

Комплекс АндроДоз производится швейцарской компанией DSM Nutritional Products и отвечает самым высоким стандартам качества. Следует отметить, что антиоксидантные компоненты комплекса АндроДоз в комбинации действуют намного сильнее и достигают более выраженного клинического эффекта, чем по отдельности

замедленное высвобождение активных веществ в организме.

Таким образом, пациентам, получающим антибактериальную терапию по поводу инфекционно-воспалительного процесса уrogenитального тракта, желающим сохранить или максимально быстро восстановить свою фертильность, рекомендовано использование антиоксидантов в комплексной терапии.

По нашим наблюдениям, антиоксидантные комплексы позволяют устранить дисбаланс активных форм кислорода, восстановив антиоксидантную емкость спермы, что в свою очередь способствует восстановлению моторики и устранению дефектов ДНК сперматозоидов. Включение антиоксидантов в лечение пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями может предотвратить окислительный стресс и индуцированное повреждение ДНК, вызванное как токсическим действием антибиотиков, так и самим воспалительным процессом.

Рекомендуется проведение дальнейших исследований в этой области для получения достоверной информации о преимуществе комбинированной терапии (антибиотики в сочетании с антиоксидантами) и достижения высокой эффективности лечения бесплодия у мужчин, что особенно актуально для пациентов, прибегающих к экстракорпоральному оплодотворению, когда важна скорость восстановления фертильности. ☺



Литература

1. Olayemi F.O. A review on some causes of male infertility // Afr. J. Biotechnol. 2010. Vol. 9. № 20. P. 2834–2842.
2. Sinclair S. Male infertility: nutritional and environmental considerations // Altern. Med. Rev. 2000. Vol. 5. № 1. P. 28–38.
3. Novotny J., Oborna I., Brezinova J. et al. The occurrence of reactive oxygen species in the semen of males from infertile couples // Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech. Repub. 2003. Vol. 147. № 2. P. 173–176.
4. MacLeod J. The role of oxygen in the metabolism and motility of human spermatozoa // Am. J. Physiol. 1943. Vol. 138. P. 512–518.
5. Aitken R.J., Clarkson J.S., Fishel S. Generation of reactive oxygen species, lipid peroxidation, and human sperm function // Biol. Reprod. 1989. Vol. 41. № 1. P. 183–197.
6. Griveau J.F., Le Lannou D. Reactive oxygen species and human spermatozoa: physiology and pathology // Int. J. Androl. 1997. Vol. 20. № 2. P. 61–69.
7. Agarwal A., Nallela K.P., Allamaneni S.S., Said T.M. Role of antioxidants in treatment of male infertility: an overview of the literature // Reprod. Biomed. Online. 2004. Vol. 8. № 6. P. 616–627.
8. Zini A., De Lamirande E., Gagnon C. Low levels of nitric oxide promote human sperm capacitation in vitro // J. Androl. 1996. Vol. 16. № 5. P. 424–431.
9. Aitken R.J., Clarkson J.S. Significance of reactive oxygen species and antioxidants in defining the efficacy of sperm preparation techniques // J. Androl. 1988. Vol. 9. № 6. P. 367–376.
10. Padron O.F., Brackett N.L., Sharma R.K. et al. Seminal reactive oxygen species and sperm motility and morphology in men with spinal cord injury // Fertil. Steril. 1997. Vol. 67. № 6. P. 1115–1120.
11. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility: a clinical perspective // Hum. Reprod. Update. 2008. Vol. 14. № 3. P. 243–258.
12. Agarwal A., Makker K., Sharma R. Clinical relevance of oxidative stress in male factor infertility: an update // Am. J. Reprod. Immunol. 2008. Vol. 59. P. 2–11.
13. Agarwal A., Prabhakaran S.A., Sikka S.C. Clinical relevance of oxidative stress in patients with male factor infertility: evidence based analysis // AUA Update. 2007. Vol. 26. P. 1–12.
14. Abd-Allah A.R., Aly H.A., Moustafa A.M. et al. Adverse testicular effects of some quinolone members in rats // Pharmacol. Res. 2000. Vol. 41. № 2. P. 211–219.
15. Khaki A., Heidari M., Ghaffari Novin M., Khaki A.A. Adverse effects of ciprofloxacin on testis apoptosis and sperm parameters in rats // Iran. J. Reprod. Med. 2008. Vol. 6. P. 71–76.
16. Aral F., Karacal F., Baba F. The effect of enrofloxacin on sperm quality in male mice // Res. Vet. Sci. 2008. Vol. 84. № 1. P. 95–99.
17. Elias A., Nelson B. Toxicological effect of ciprofloxacin on testicular function of male guinea pigs // Asian J. Exp. Biol. Sci. 2012. Vol. 3. № 2. P. 384–390.
18. El-Bahrawy K.A., El-Hassanein E.S., Kamel Y.M. Comparison of gentamycin and ciprofloxacin in dromedary camels' semen extender // World J. Agric. Sci. 2010. Vol. 6. № 4. P. 419–424.
19. Sies H. Strategies of antioxidant defense // Eur. J. Biochem. 1993. Vol. 215. № 2. P. 213–219.
20. Sharma R.K., Pasqualotto F.F., Nelso D.R. et al. The reactive oxygen species total antioxidant capacity score is a new measure of oxidative stress to predict male infertility // Hum. Reprod. 1999. Vol. 14. № 11. P. 2801–2807.
21. Sikka S.C. Role of oxidative stress and antioxidants in andrology and assisted reproductive technology // J. Androl. 2004. Vol. 25. № 1. P. 5–18.
22. Lenzi A., Lombardo F., Sgro P. et al. Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double-blind crossover trial // Fertil. Steril. 2003. Vol. 79. № 2. P. 292–300.
23. Lenzi A., Sgro P., Salacone P. et al. A placebo-controlled double-blind randomized trial of the use of combined l-carnitine and l-acetyl-carnitine treatment in men with asthenozoospermia // Fertil. Steril. 2004. Vol. 81. № 6. P. 1578–1584.
24. Dokmeci D. Oxidative stress, male infertility and the role of carnitines // Folia Med. (Plovdiv). 2005. Vol. 47. № 1. P. 26–30.
25. Ng C.M., Blackman M.R., Wang C., Swerdloff R.S. The role of carnitine in the male reproductive system // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2004. Vol. 1033. P. 177–188.
26. Steinbrenner H., Al-Quraishy S., Dkhil M.A. et al. Dietary selenium in adjuvant therapy of viral and bacterial infections // Adv. Nutr. 2015. Vol. 6. № 1. P. 73–82.
27. Fiorino S., Bacchi-Reggiani L., Sabbatani S. et al. Possible role of tocopherols in the modulation of host microRNA with potential antiviral activity in patients with hepatitis B virus-related persistent infection: a systematic review // Br. J. Nutr. 2014. Vol. 112. № 11. P. 1751–1768.

Use of Antioxidants in a Combination Therapy of Male Infertility during Inflammatory Diseases

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

¹ Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology

² Sechenov First Moscow State Medical University

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

Inflammatory diseases of glands of the urinary tract, primarily, chronic prostatitis, belong to the most frequent causes of male infertility. A careful detection and successful treatment of this pathological process is a path towards restoring lost ability to conceive. Here we review influence of inflammatory process, antibacterial therapy and their consequences on spermatogenesis. For eradicating negative therapeutic effects as well as accelerating recovery of spermogram parameters we proposed to apply a combination therapy consisting of antioxidant drugs.

Key words: inflammatory diseases of genitourinary tract, antibiotic therapy, spermatogenesis, oxidative stress, antioxidants

Чтобы посадить дерево
и вырастить сына,
необходимо

STADA
C I S

ЗДОРОВОЕ
СЕМЯ



Реклама



**АндроДоз® —
поможет стать
отцом!**

Сбалансированный
комплекс для улучшения
мужской фертильности



Производитель –
ООО «Витамер»,
маркетинг и дистрибуция –
ООО «ШТАДА Маркетинг»

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

RU.77.99.11.003.E.016993.12.12

XIV Конгресс детских инфекционистов России

«Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики»

10–12 декабря 2015 года

Российская академия народного хозяйства и государственной службы
при Президенте Российской Федерации (РАНХиГС), Москва, проспект Вернадского, д. 84, стр. 2, корп. 6

Организаторы:

Министерство здравоохранения РФ

Ассоциация педиатров-инфекционистов

Департамент здравоохранения г. Москвы

НП «Национальная медицинская палата»

Российская академия наук

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ (РНИМУ)

Союз педиатров России

Основные научные направления конгресса

1. Трудные вопросы ведения инфекционных больных. Разборы клинических случаев
2. Новые подходы к лечению респираторных вирусных инфекций у детей
3. Герпетические инфекции у детей
4. Поражение печени инфекционной этиологии
5. ВИЧ-инфекция — угроза здоровью нации
6. Нейроинфекции
7. Зооантропонозные инфекции
8. Туберкулез: диагностика и профилактика
9. Вирусные диареи
10. Фаготерапия и фагопрофилактика
11. Инфекционные заболевания у детей мигрантов
12. Вакцинопрофилактика в России: есть куда стремиться
13. Инфекционные заболевания у соматических больных: диагностика, лечение и профилактика
14. Иммунная терапия: настоящее и будущее
15. Инфекции, передаваемые половым путем
16. Инфекции кожных покровов

Научная программа конгресса будет включать лекции, пленарные доклады, научные симпозиумы, дискуссии, расширенную образовательную программу в виде лекций для практикующих врачей, клинических разборов, конкурсов научных работ молодых ученых и студентов, школ для практикующих врачей.

Регистрационный взнос в размере 1100,00 (Одна тысяча сто) рублей (включая НДС) должен быть переведен на расчетный счет Ассоциации педиатров-инфекционистов: Московский банк Сбербанка России (ОАО), г. Москва, ИНН 7715357788 КПП 771501001, р/с 40 703 810 038 250 119 984 в ОАО «Сбербанк России» г. Москва, к/с 30 101 810 400 000 000 225, БИК 044525225.

Копия платежного поручения об оплате регистрационного взноса должна быть выслана в адрес кафедры детских инфекций РНИМУ. В регистрационный взнос входит плата за присутствие на всех заседаниях, получение бейджа и портфеля участника конгресса, размещение тезисов в сборнике конгресса.

Тезисы принимаются до 30 октября 2015 года. Тезисы должны быть высланы по e-mail: chinf-tezis@mail.ru

Правила оформления тезисов: редактор: MS Word. Шрифт: Times New Roman 12, через 1,5 интервала. Отступы: сверху, снизу, слева, справа — 2,5 см. Объем — не более одной страницы. Параметры страницы: А4 (портрет). Название работы печатается в верхнем регистре жирным шрифтом без сокращений, далее надо обязательно указать фамилии авторов, организацию, город и страну. Тезисно: цель, материалы и методы, результаты, выводы.

Оплата тезисов: для публикации тезисов необходимо заплатить 450 рублей (в том числе НДС) на расчетный счет Ассоциации педиатров-инфекционистов, либо оплатить регистрационный взнос, куда уже входит сбор на публикацию тезисов. Фото или скан квитанции платежного поручения об оплате сбора за публикацию тезисов выслать по e-mail: chinf-tezis@mail.ru с указанием на бланке платежного поручения фамилии первого автора и названия мероприятия.

Конкурс молодых ученых: в рамках конгресса пройдет конкурс молодых ученых в виде постерной сессии. В конкурсе могут принять участие лица до 35 лет (студенты, ординаторы, аспиранты и др.). По всем вопросам обращаться в организационный комитет конгресса.

Выставка: параллельно с заседанием конгресса проводится международная медицинская выставка, в ходе которой российские и зарубежные компании представляют современное медицинское оборудование, новые лекарственные препараты, продукты питания для детей. Организатор выставки — Ассоциация педиатров-инфекционистов. 8 (499) 236-23-50, 8 (916) 516-22-57 Шамшева Ольга Васильевна, ch-infection@mail.ru. 8 (965) 289-12-27 Кан Нелли Юрьевна, chinf-tezis@mail.ru.

Гостиница: по вопросам размещения в гостинице обращаться к Кан Нелли Юрьевне.

Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.



МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД ПЕДИАТРОВ

16–17 ноября 2015 года

«ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ» В ПЕДИАТРИИ Специализированная помощь в работе врача-педиатра

Организаторы:

- Правительство г. Москвы
- Департамент здравоохранения г. Москвы
- ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»

В рамках съезда пройдет представление педиатрических лечебно-профилактических учреждений:

- детских больниц (стационары)
- детских поликлиник
- диспансеров
- детских отделений родильных домов
- детских санаториев

Основные темы научной программы:

Модернизация здравоохранения 2011–2014 гг. – достижения и перспективы. Новые возможности специализированной медицинской помощи детям и подросткам Москвы

Персонализированная помощь детям с хроническими, орфанными и другими редкими заболеваниями:

- Ревматологические заболевания
- Нарушение фосфорно-кальциевого обмена у детей
- Метаболические заболевания у детей
- Орфанные и другие редкие заболевания в педиатрии
- Задержка физического развития у детей
- Заболевания легких у детей и подростков
- Клиническое значение пропедевтических основ детской кардиологии в работе педиатра
- Медико-социальная экспертиза при хронических заболеваниях у детей
- Трудный диагноз в педиатрии
- Перинатальная специализированная помощь
- Репродуктивное здоровье детей и подростков
- Патология желудочно-кишечного тракта у детей
- Паллиативная медицинская помощь детям и подросткам

Подробности на сайте: www.pediatr-mos.ru

Технический организатор

Организационно-технические вопросы,
участие в выставочной экспозиции
ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
Телефон/факс: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70
Электронная почта: mail@interforum.pro

Научный комитет

По вопросам участия в научной программе
Петрайкина Елена Ефимовна
Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9
Административный корпус, кабинет 3
Телефон: +7-903-170-23-69
Электронная почта: lepet_morozko@mail.ru

ТАВАНИК®

ВЫСОКИЙ КЛАСС ТЕРАПИИ*

Таваник® — высокая эффективность
терапии хронического простатита
и инфекций мочевыводящих путей¹⁻⁴

Таваник® — антибиотик №1 в назначениях урологов
при хроническом простатите⁵



*Исходя из клинических данных, указывающих на высокую клиническую и бактериологическую эффективность терапии хронического простатита и инфекций мочевыводящих путей¹⁻⁴.

ТАВАНИК®, МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ. Левофлоксацин. **ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО.** Левофлоксацин. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.** Таваник® — синтетический антибактериальный препарат широкого спектра действия из группы фторхинолонов, содержащий в качестве активного вещества левофлоксацин — левовращающий изомер офлоксацина. Левофлоксацин блокирует ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, ингибирует синтез ДНК, вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах микробных клеток. Левофлоксацин активен в отношении большинства штаммов микроорганизмов как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Бактериальные инфекции, чувствительные к левофлоксацину, у взрослых: острый синусит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония, неосложненные инфекции мочевыводящих путей, осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит), хронический бактериальный простатит, инфекции кожных покровов и мягких тканей, для комплексного лечения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза, профилактика и лечение сибирской язвы при воздушно-капельном пути заражения. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ.** Гиперчувствительность к левофлоксацину или к другим хинолонам, а также к любому из вспомогательных веществ препарата Таваник®. Эпилепсия. Поражения сухожилий при применении фторхинолонов в анамнезе. Псевдопаралитическая миастения (myasthenia gravis). Детский и подростковый возраст до 18 лет (в связи с незавершенностью роста скелета, так как нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых точек роста). Беременность (нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых точек роста у плода). Период грудного вскармливания (нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых точек роста у ребенка). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Таблетки Таваник® 250 мг или 500 мг принимают внутрь один или два раза в сутки. Таблетки следует проглатывать, не разжевывая и заливая достаточным количеством жидкости (от 0,5 до 1 стакана). При необходимости таблетки можно разламывать по раздельной бороздке. Режим дозирования определяется характером и тяжестью инфекции, а также чувствительностью предполагаемого возбудителя. Продолжительность лечения варьирует в зависимости от течения заболевания. Рекомендуемые режим дозирования и продолжительность лечения у пациентов с нормальной функцией почек (КК >50 мл/мин): острый синусит: по 2 таблетки Таваник® 250 мг или по 1 таблетке Таваник® 500 мг 1 раз в сутки 10–14 дней; обострение хронического бронхита: по 2 таблетки Таваник® 250 мг или по 1 таблетке Таваник® 500 мг 1 раз в сутки 7–10 дней; внебольничная пневмония: по 2 таблетки Таваник® 250 мг или по 1 таблетке Таваник® 500 мг 1–2 раза в сутки 7–14 дней; неосложненные инфекции мочевыводящих путей: по 1 таблетке Таваник® 250 мг 1 раз в сутки 3 дня; осложненные инфекции мочевыводящих путей: по 2 таблетки Таваник® 250 мг 1 раз в сутки или по 1 таблетке Таваник® 500 мг 1 раз в сутки 7–10 дней; хронический бактериальный простатит: по 2 таблетки Таваник® 250 мг или по 1 таблетке Таваник® 500 мг 1 раз в сутки 28 дней; инфекции кожных покровов и мягких тканей: по 2 таблетки Таваник® 250 мг или по 1 таблетке Таваник® 500 мг 1–2 раза в сутки 7–14 дней; комплексное лечение лекарственно-устойчивых форм туберкулеза: по 1 таблетке Таваник® 500 мг 1–2 раза в сутки — до 3 месяцев; профилактика и лечение сибирской язвы при воздушно-капельном пути заражения: по 2 таблетки Таваник® 250 мг или по 1 таблетке Таваник® 500 мг 1 раз в сутки в течение 8 недель. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Головная боль, головокружение; диарея, рвота, тошнота; повышение активности «печеночных» ферментов в крови (например, аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ)), увеличение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ); бессонница. Редко возможна острая почечная недостаточность. С неизвестной частотой (постмаркетинговые данные) возможны: токсический эпидермальный некролиз; рабдомиолиз; разрыв сухожилия; гипогликемия, гипотоническая кома; анафилактический шок; анафилактический шок; тяжелая печеночная недостаточность, включая случаи развития острой печеночной недостаточности; нарушения психики с нарушениями поведения с причинением себе вреда. Остальные нечастые, редкие и очень редкие побочные эффекты представлены в полной инструкции по медицинскому применению препарата. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** В случае передозировки требуется тщательное наблюдение за пациентом, включая мониторинг электрокардиограммы. Лечение симптоматическое. В случае острой передозировки таблеток Таваник® показано промывание желудка и введение антидотов для защиты слизистой оболочки желудка. Левофлоксацин не выводится посредством диализа (гемодиализа, перитонеального диализа и постоянного амбулаторного перитонеального диализа). Специфического антидота не существует. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг: по 3, 5, 7 или 10 таблеток в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги; по 1 блистеру вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг: по 5, 7 или 10 таблеток в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги; по 1 блистеру вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. Срок годности — 5 лет. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.** По рецепту. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР.** РN012242/01. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

¹Paglia M. et al. Current Medical Research & Opinion. 2010; Vol. 26, No. 6: 1433–1441. ²Peterson J. et al. UROLOGY. 2008; 71: 17–22. ³Singh K. P. et al. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2013; 57(11): 5284–5290. ⁴Zhang Z. C. et al. Asian Journal of Andrology (2012); 14: 870–874. ⁵Исследование Prindex, проведено ООО «Синвейт Комикс» в ноябре 2013 г. в 11 крупнейших городах РФ (Москва, СПб, Екатеринбург, Новосибирск, Нижний Новгород, Самара, Ростов-на-Дону, Воронеж, Казань, Уфа, Омск).

SANOPI

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция). Адрес: 125009, Москва, ул. Тверская, 22.
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi-aventis.ru

RULEV.14.12.04