

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

16
2013

*урология и
нефрология №2*

Актуальное интервью

Профессор Курт НАБЕР:
«Рост антибиотикорезистентности
заставляет пересмотреть схемы лечения
инфекций мочевых путей»

Клиническая эффективность

Препараты растительного происхождения
в комплексной коррекции андрогенного
дефицита

Терапия эректильной дисфункции:
преимущества ежедневного приема
ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа
длительного действия

Медицинский форум

Новые клинические рекомендации
по ведению больных урогенитальными
инфекциями

Возможности применения цитратных смесей
при уратном нефролитиазе



**II Всероссийская школа
по детской урологии-андрологии
с международным участием**

18-19 апреля 2013 года

**Эндовидеохирургия в детской урологии.
Генитальная хирургия
и реконструктивно-пластическая
урология детского возраста**

- **ЭНДОВИДЕОУРОЛОГИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА** - лапароскопическая экстравезикальная реимплантация мочеточника при ПМР
- **РЕКОНСТРУКТИВНАЯ УРОЛОГИЯ и ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА** - пластика шейки мочевого пузыря у больных с экстрофией, осложненные случаи гипоспадии у детей
- **ЭНДОХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ** - перкутанная нефролитолапаксия, уретеропиелолитотипсия

Контакты

Шадеркина Виктория Анатольевна
тел: +7(926)017-52-14, e-mail: viktorlashade@uroweb.ru

Ждём Вас по адресу

**Москва, 3-я Парковая 51, стр. 4
конференц-зал НИИ урологии**

Генеральный директор
издательского дома

Группы компаний «Медфорум»

А. СИНИЧКИН
(sinmed1@mail.ru)

Руководитель проекта

Т. ФАЛЕЕВА (med1@webmed.ru)

Редакционный совет:

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

Редакция журнала:

Шеф-редактор О. ПАРПАРА
Выпускающий редактор А. ЗИМЕНКОВА
Журналист С. ЕВСТАФЬЕВА
Корректор Е. САМОЙЛОВА
Дизайнер А. ВАСЮК
Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО
Подписка и распространение
Т. КУДРЕШОВА
(podpiska@webmed.ru)

© Издательский дом

Группы компаний «Медфорум»
ISSN 2307-3586

127422, Москва,
ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3
Тел. (495) 234-07-34, www.webmed.ru

Отпечатано в типографии
ООО «Издательство Юлис»
Тираж: 8500 экз.

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

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их
фрагментов возможно только с письменного
разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов.

Содержание

Люди. События. Даты

- Профессор Курт НАБЕР: «Рост антибиотикорезистентности заставляет пересмотреть схемы лечения инфекций мочевых путей» 4
Медицинские новости 6

Клиническая эффективность

- М.В. КОВЫЛИНА, А.В. ЗАЙЦЕВ, Р.А. ИБРАГИМОВ, И.Л. КОРСУНСКАЯ
Роль ферментных препаратов в комплексном лечении больных с синдромом
болезненного мочевого пузыря/интерстициальным циститом 8
И.А. КОРНЕЕВ
Длительное ингибирование фосфодиэстеразы 5 типа:
эффекты, перспективы применения в урологической практике 14
Л.О. ВОРСЛОВ, Ю.А. ТИШОВА, С.Ю. КАЛИНЧЕНКО
«Квартет здоровья» против «смертельного квартета». Часть вторая:
дефицит тестостерона – стратегия проведения заместительной
гормональной терапии 18
Г.А. ВОСКАНЯН, А.З. ВИНАРОВ
Перспективы лекарственной фитотерапии в комплексном лечении
гипогонадизма и эректильной дисфункции 24

Обзор

- К.Л. ЛОКШИН
Актуальные вопросы этиологии, эпидемиологии и лечения острого
и хронического бактериального простатита – новые данные на 2013 год 34
А.М. ДЫМОВ
Российский опыт применения лекарственного препарата Цернилтон®
в лечении ДППЖ и хронического простатита 44

Медицинский форум

- VII Всероссийская научно-практическая конференция «Рациональная
фармакотерапия в урологии – 2013»
Лечение урологических заболеваний с позиции современной медицины 50
Сателлитный симпозиум компании Astellas
Урогенитальные инфекции в урологии 54
II Научно-практическая конференция
«Фундаментальная и практическая урология»
Сателлитный симпозиум компании «Эспарма ГмбХ»
Современный взгляд на консервативное лечение мочекаменной болезни 64

Editorial Council

Yu.G. ALYAYEV, O.I. APOLIKHIN,
V.V. BORISOV, A.Z. VINAROV,
S.P. DARENKOV, T.I. DEREVYANKO,
A.A. KAMALOV, V.A. KOVALEV,
M.I. KOGAN, S.Yu. KALINCHENKO,
R.S. KOZLOV, B.K. KOMYAKOV,
K.L. LOKSHIN, N.A. LOPATKIN,
O.B. LORAN, A.M. MILLER,
A.G. MARTOV, T.S. PEREPANOVA,
S.B. PETROV, D.Yu. PUSHKAR,
V.V. RAFALSKY, I.V. CHERNYSHOV

© **Medforum Publishing House**
ISSN 2307-3586

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,
127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.webmed.ru

General manager

A. SINICHKIN,
sinmed1@mail.ru

Advertising manager

T. FALEYEVA
med1@webmed.ru

Managing editor

O. PARPARA,
1redaktor@webmed.ru

Contents

People. The events. Date

- Professor Kurt HABER: 'Increase in antimicrobial resistance determines updating of treatment schedules in urinary tract infections' 4
Medical news 6

Clinical efficacy

- M.V. KOVYLINA, A.V. ZAYTSEV, R.A. IBRAGIMOV, I.L. KORSUNSKAYA
Enzymatic drugs for combination treatment of painful bladder syndrome/interstitial cystitis 8
I.A. KORNEYEV
Long-term phosphodiesterase-5 inhibition: urologic perspectives 14
L.O. VORSLOV, Yu.A. TISHOVA, S.Yu. KALINCHENKO
The "healthy quartet" versus the "deadly quartet". Part two: androgen deficiency – strategies of hormone replacement therapy 18
G.A. VOSKANYAN, A.Z. VINAROV
The role of phytotherapy in combination treatment of hypogonadism and erectile dysfunction 24

Review

- K.L. LOKSHIN
Current issues of etiology, epidemiology and management of acute and chronic bacterial prostatitis – new data as of 2013 34
A.M. DYMOV
Cernilton® for the treatment of benign prostatic hypertrophy and chronic prostatitis in Russia 44

Medical forum

- The VII Russian Scientific and Practical Conference
'Rational Pharmacotherapy in Urology – 2013'*
Current standards of treatment in urological diseases 50
Astellas Satellite Symposium 'Urogenital Infections in Urology' 54
The IIth Scientific and Practical Conference 'Basic Research and Urological Practice'
Esparma GmbH Satellite Symposium 'Current strategies of non-surgical treatment for urinary stone disease' 64

Научно-практическая конференция
**«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ
И ЛЕЧЕНИЯ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ»**

25 апреля 2013 года, Москва

Начало регистрации: 9.00

Начало конференции: 10.00

Проводится выставочная экспозиция

Место проведения:

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

Организаторы конференции:

- ФГУ УНМЦ УД Президента России
- Группа компаний «Медфорум»

При поддержке

Ассоциации терапевтов и врачей общей
практики Московской области

ИНФОРМАЦИОННЫЕ
СПОНСОРЫ:

ФАРМАКОТЕРАПИЯ
Гастроэнтерология

ФАРМАКОТЕРАПИЯ
Кардиология и ангиология

ФАРМАКОТЕРАПИЯ
Пульмонология и оториноларингология

ФАРМАКОТЕРАПИЯ
Аллергология и иммунология

Hi+Med
Высокие технологии в медицине

**ВЕСТНИК
СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ**

В рамках конференции
пройдут секционные
заседания по
направлениям:

- «Гастроэнтерология»
- «Кардиология»
- «Пульмонология»
- «Нефрология»

Участие в конференции бесплатное.

Всем слушателям конференции будет вручен СЕРТИФИКАТ УЧАСТНИКА.

Проводится выставочная экспозиция.

Дополнительная информация по телефону: (495) 234-07-34 # 181,

e-mail: medexpo@webmed.ru.



Профессор Курт НАБЕР: «Рост антибиотикорезистентности заставляет пересмотреть схемы лечения инфекций мочевых путей»



В работе прошедшей в Москве VII Всероссийской научно-практической конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2013» принимали участие не только известные российские специалисты, но и авторитетные ученые из-за рубежа. О наиболее актуальных проблемах в лечении инфекций мочевых путей – в беседе с ведущим специалистом в этой области, членом Правления Европейского общества «Инфекции в урологии», профессором кафедры урологии Технического университета Мюнхена господином Куртом НАБЕРОМ.

– Два года назад Вы представили новую классификацию инфекций мочевых путей. Почему возникла необходимость ее разработки?

– Разделение инфекций мочевых путей по прежней классификации на осложненные и неосложненные во многих случаях стало затруднительным. Дело в том, что категория «неосложненных инфекций» была определена очень точно, а категория «осложненных инфекций» становилась все более разнородной. Разработанная нами классификация ORENUC позволяет врачу оценить имеющиеся у конкретного больного факторы риска развития осложнений, определить, возможно ли развитие рецидива, требуется ли консультация другого специалиста. Все это дает возможность в значительной степени индивидуализировать диагноз и выбрать оптимальную тактику лечения.

Все факторы риска, которые вызывают осложнения инфекций мочевых путей, подразделены на несколько групп и указываются в диагнозе определенной буквой. **О** означает, что факторов риска нет. В таких случаях рекомендуется назначить короткую терапию без последующего наблюдения. **Р** подразумевает наличие факторов риска для развития рецидивирующей инфекции, но вероятность серьезного исхода невелика. У таких пациентов следует купировать обострение и предупредить развитие осложнений. **Е** – это экстраурогенитальные факторы риска с вероятным тяжелым исходом, когда требуется не только купировать обострение, но и выявить другие источники инфекции. **Н** обозначает риск сопутствующих нефропатий с вероятным тяжелым исходом. В таких случаях обязательна консультация врача-нефролога, который должен предложить возможность оптимизации терапии. **У** – это урологические преходящие факторы риска, например, наличие конкрементов или обструкции мочевых путей. **С** – катетер-ассоциированные или неразрешимые урологические факторы риска (например, наличие стента, катетера или дренажа). Подчеркну, что коррекция осложняющих факторов играет первостепенную роль. Иначе вероятность выздоровления/выживания пациента снижается, а риск неполной эрадикации возбудителя растет, что ведет к рецидиву инфекции и появлению резистентных штаммов.



Актуальное интервью

Сейчас данная классификация в основном используется в исследованиях, научных статьях. В свое время прошло около десяти лет, пока разделение мочевых инфекций на осложненные/неосложненные стало использоваться повсеместно. Думаю, что соответственно столько же времени понадобится на внедрение новой классификации ORENUC в клиническую практику.

– Помимо своевременного определения факторов риска большую роль в успехе терапии ИМП играет выбор адекватного антимикробного препарата. Какие факторы надо учитывать при назначении антибиотика?

– Глобальной медицинской, и в том числе урологической, проблемой является антибиотикорезистентность. Устойчивость уропатогенов к противомикробным препаратам растет в каких-то странах быстрее, в каких-то медленнее. Однако повышение уровня резистентности прогнозируется повсеместно. Так, во всем мире наблюдается рост БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae*, металло-бета-лактамаз *Pseudomonas aeruginosa* и др. Сложившаяся ситуация заставляет нас по-новому взглянуть на использование старых антибиотиков и пересмотреть схемы их назначения. Например, неосложненный цистит лечили и вылечивали и тогда, когда антибиотиков не существовало. Таким образом, возможно, что назначение обезболивающего или противовоспалительного средства при неосложненном цистите и контроль симптомов позволят отсрочить или совсем отменить проведение антибактериальной терапии.

Еще одним вариантом может быть сокращение продолжительности лечения. Сейчас мы знаем, что для большинства неосложненных мочевых инфекций не требуется длительного курса антимикробной терапии. Например, назначение левофлоксацина 750 мг/сут в течение 5 дней позволяет повысить бактерицидную активность антибиотика (которая зависит от его концентрации) и преодолеть селекцию резистентных штаммов микроорганизмов.

Мы ожидаем появления на фармакологическом рынке новых поколений уже известных классов препаратов. Например, разработан высокодозированный фторхинолон финафлоксацин с улучшенной активностью (его активность в щелочной среде при pH 5–6 в 2–3 раза выше, чем у левофлоксацина и ципрофлоксацина). Высокую активность против *Pseudomonas aeruginosa* в исследованиях демонстрирует новый монобактам.

Кроме того, ведутся разработки лекарственных соединений с новым механизмом действия. Например, ингибиторы аминоксил-тРНК-синтазы, которые можно использовать для преодоления классически устойчивых патогенов. Определенный интерес представляют ингибиторы LpxC, которые облада-

ют свойством блокировать способность бактерий запускать септический каскад. Можно обратить внимание на исследования с пептидомиметиками – небелковыми, полностью синтетическими малыми молекулами, которые имитируют механизм действия и функцию естественных антимикробных белков – так называемых белков иммунной защиты.

Проводятся исследования биологически активных веществ на основе фрагментов нуклеиновых кислот – олигонуклеотидов, – способных избирательно взаимодействовать с заданными нуклеотидными последовательностями в составе программ-мишеней. Антисмысловые олигонуклеотиды, комплементарные последовательности мРНК, подавляют экспрессию генов на стадии трансляции. Антигенные олигонуклеотиды, образующие комплексы с ДНК, способны регулировать экспрессию гена на уровне транскрипции, препятствуя взаимодействию белков с регуляторными участками генов. Стратегия использования «антисмысловых» или «антигенных» агентов для подавления механизмов резистентности на уровне нуклеиновых кислот может восстановить чувствительность к ключевым антибиотикам, которые будут вводиться совместно с антигенными или антисмысловыми составляющими.

– Ведутся ли разработки инновационных антибиотиков для лечения инфекций мочевых путей?

– Когда началась расшифровка геномов бактерий патогенных микроорганизмов, мы надеялись, что будут найдены новые мишени и это позволит разработать новые антибиотики. К сожалению, этого не случилось, именно поэтому нам необходимо бережно и грамотно использовать те антимикробные препараты, которые есть на сегодняшний день в нашем арсенале. Только разумное применение антибиотиков во всем мире позволит предупредить развитие резистентности. В этом отношении идея рационального использования препаратов в урологии востребована, и необходимость проведения конференций, подобных московскому форуму «Рациональная фармакотерапия в урологии», очевидна. Врачу-урологу недостаточно просто знать проблему, ему необходимо понимать глубину происходящего патологического процесса и разбираться в основах фармакотерапии. Нужно отдать должное организаторам этой конференции, разработавшим научную программу таким образом, чтобы уделить максимальное внимание проблеме антибиотикотерапии в урологии и максимально осветить возможности консервативного лечения урологических заболеваний. Все это, по моему мнению, будет способствовать решению проблемы оптимальной терапии инфекций мочевых путей и внесет свой вклад в рациональное использование антибиотиков на общемировом уровне.

Беседовала С. Евстафьева

Урология



Остановить развитие почечной недостаточности

С 2006 г. по инициативе Международного общества нефрологов и Международного сообщества нефрологических федераций второй четверг марта официально считается Всемирным днем почки. Он отмечается с целью привлечения внимания общественности, организаторов здравоохранения, врачей разных специальностей к широкой распространенности заболеваний почек. В этом году Всемирный день почки прошел под девизом «Остановить развитие острой почечной недостаточности».

По данным ВОЗ, каждый десятый житель планеты (в том числе 15 млн россиян) страдает различными заболеваниями почек. Проблема особенно актуальна в связи с тем, что болезни почек приводят к ранней инвалидности и преждевременной смерти от инфарктов и инсультов. Так, в структуре сердечно-сосудистой смертности около 40% летальных исходов приходится на заболевания почек. Не менее серьезной проблемой является острое повреждение почек, поскольку острая почечная недостаточность ежегодно уносит жизни более 4 млн человек во всем мире. Для острой почечной недостаточности характерно быстрое падение скорости клубочковой фильтрации, которое клинически проявляется как резкое и стабильное повышение уровня мочевины и креатинина в крови. Как правило, острая почечная недостаточность развивается вследствие гастроэнтерита, пищевых отравлений и других аутоиммунных, инфекционных, острых и хронических неинфекционных заболеваний, а также внешних причин. При своевременной диагностике и лечении

острой почечной недостаточности можно предотвратить необратимую гибель нефронов и восстановить функцию почек у 50% пациентов. В противном случае велик риск развития хронической болезни почек с прогрессирующей хронической почечной недостаточностью. Все это делает острое почечное повреждение не только узкоспециализированной проблемой нефрологов и реаниматологов, но демонстрирует важность вопросов профилактики его развития, ранней диагностики и своевременного адекватного лечения для врачей всех специальностей.

Традиционно в рамках Всемирного дня почки проводятся различные мероприятия. В этом году в Москве состоялся Межрегиональный телемост по проблемам нефрологии. Ведущие специалисты-нефрологи, представители власти, а также пациенты из 10 регионов России обсудили острые проблемы здравоохранения, связанные с ростом заболеваемости, ранней диагностикой и современными способами лечения хронической болезни почек. В Москве также прошла III городская научно-практическая

конференция «Острое почечное повреждение в практике интенсивной терапии и нефрологии». Обсуждались проблемы оказания помощи больным в критическом состоянии, осложненном острым почечным повреждением, а также вопросы эффективности современных методов экстракорпоральной терапии у этой категории больных. Кроме того, была рассмотрена проблема диагностики и лечения особых случаев острого почечного повреждения в детской и взрослой нефрологической практике. В Уфе также прошла научно-практическая конференция, приуроченная ко Всемирному дню почки, в которой приняли участие специалисты из Москвы: главный нефролог Минздрава России профессор Е.М. Шилов, профессор Г.В. Волгина, зав. отделением пересадки почки и гемодиализа «НИИ урологии» С.В. Арзуманов. В своих выступлениях они подчеркивали важность проведения кампании по информированию общественности о проблеме болезней почек, поскольку во многих случаях развитие острой почечной недостаточности может быть предотвращено путем информирования медицинских работников о мерах ее профилактики, раннего предупреждения и признаках, требующих немедленного вмешательства. Предотвращение прогрессирования хронической болезни почек и связанной с ней инвалидизации пациентов в свою очередь является эффективным методом снижения расходов государства на социальное обеспечение граждан и улучшения демографической ситуации в стране. ☺

DISCOVERYMED

VI Междисциплинарная научно-практическая
КОНФЕРЕНЦИЯ

УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ И РЕПРОДУКТИВНОЕ
ЗДОРОВЬЕ: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ
ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ

с симпозиумами: «Генетические аспекты репродукции»
и «Заболевания шейки матки»



28-29 мая 2013 г.

с 10.00 до 17.00

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

МАСТЕР КЛАСС

по кольпоскопии, патологии
шейки матки и деструктивным
методам лечения с разбором
клинических ситуаций

Тезисы и заявки на доклады
принимаются до 28 апреля 2013 г.

Тезисы направляются в Оргкомитет конференции по электронной почте urgyn@yandex.ru вложенными файлами (название файла должно соответствовать названию статьи или тезисов).

Требования к оформлению тезисов: редактор MS Word, шрифт Times New Roman, размер 12, интервал 1,5. Обязательно указать название работы, инициалы и фамилию автора(ов), город, учреждение, контактный телефон. Объем тезисов не должен превышать 2 страниц. Редакционная коллегия оставляет за собой право корректировать и рецензировать тезисы и статьи. Публикация тезисов осуществляется бесплатно.



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>





Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

Роль ферментных препаратов в комплексном лечении больных с синдромом болезненного мочевого пузыря/интерстициальным циститом

М.В. Ковылина, А.В. Зайцев, Р.А. Ибрагимов, И.Л. Корсунская

Адрес для переписки: Андрей Владимирович Зайцев, zaitcevandrew@mail.ru

В статье рассматриваются вопросы диагностики и лечения таких симптомокомплексов, как синдром болезненного мочевого пузыря (СБМП) и интерстициальный цистит. На примере ферментного препарата Лонгидаза обсуждается возможность включения в комплексную терапию больных СБМП препаратов, позволяющих проводить профилактику развития или прогрессирования фиброза детрузора. Подчеркивается, что Лонгидаза может быть рекомендована с целью коррекции нарушений, возникающих на фоне воспаления, а также для профилактики развития прогрессирующего фиброза в стенке мочевого пузыря, предотвращения потери его емкости и восстановления эластичности детрузора.

Ключевые слова: синдром болезненного мочевого пузыря, интерстициальный цистит, цистоскопия, гидробуживание, ферментная терапия, Лонгидаза

Описательный термин «интерстициальный цистит» (ИЦ) был впервые предложен А.Ж. Skene (1887) в книге, посвященной болезням женского мочеиспускательного канала и мочевого пузыря, а в 1915 г. G. Hunner опубликовал данные о наличии язвы в мочевом пузыре при цистоскопии примерно у 20% больных этой группы. К сожалению, из-за недостатка рандомизированных исследований этиопатогенез данного заболевания в настоящее время известен не до конца. Согласно современным представлениям, основными звеньями патогенеза заболевания являются аберрантная дифферен-

циация эпителия мочевого пузыря, нарушение нейронной активности и мастоцитоз детрузора. Вместе с тем название «интерстициальный цистит» фокусирует внимание на мочевом пузыре, который может быть лишь видимым проявлением действия различных этиологических факторов. Многообразие симптомов и различия в восприимчивости пациентов к лечению указывают на полиэтиологичность синдрома болезненного мочевого пузыря (СБМП) и интерстициального цистита. Исследования последних лет свидетельствуют, что пациенты с СБМП/ИЦ значительно чаще, чем

лица в контрольной группе, имеют симптомы, не связанные напрямую с заболеванием мочевого пузыря. Нередко у больных этой группы наблюдаются фибромиалгия, синдром хронической усталости, синдром раздраженного кишечника, аллергия, астма, вульводиния и др. [1, 2].

Обследование пациентов и диагностика СБМП/ИЦ в медицинских центрах Европы, Северной Америки и Японии значительно различаются. Этим фактом объясняется различие в эпидемиологических данных о заболеваемости в разных странах. По некоторым оценкам, в США около 3–6% от общего числа женщин страдают СБМП/ИЦ. Количество больных в настоящее время может достигнуть 12 млн человек, из которых 1–4 млн составят мужчины. Практика показывает, что окончательный диагноз «интерстициальный цистит» устанавливается в среднем спустя 3–4 года от начала заболевания, при этом больные обращаются нередко к нескольким специалистам (гинеколог, уролог, невролог и др.).

Международное общество по изучению СБМП (European Society for the Study of IC/PBS – ESSIC, с 2010 г. – International Society for the Study of BPS), созданное в 2003 г. и объединяющее специалистов в этой области из разных стран,



считает, что название «синдром болезненного мочевого пузыря» (Bladder Pain Syndrome, BPS) лучше соответствует представлениям о заболевании и современной номенклатуре болевых синдромов, чем «интерстициальный цистит» [3]. По рекомендациям ESSIC, СБМП можно диагностировать на основании хронической (> 6 месяцев) тазовой боли, давления или дискомфорта, связанных по ощущениям с мочевым пузырем, в сочетании, по крайней мере, с одним из мочевых симптомов, таких как urgentное или учащенное мочеиспускание. Схожие по клиническим проявлениям заболевания, как причина имеющихся симптомов, должны быть исключены. Дальнейшая документация и классификация СБМП предпринимаются в зависимости от результатов цистоскопии с гидробуживанием и патоморфологического исследования биоптатов. Обозначение типа СБМП предложено проводить с помощью цифры и буквы: первый символ (1, 2 или 3) показывает данные, полученные при цистоскопии с гидробуживанием мочевого пузыря, а второй символ (А, В или С) – данные биопсии (табл.).

Характерным цистоскопическим признаком СБМП следует считать наличие гломеруляций 2–3-й степени или гуннеровского поражения (возможно их сочетание) в мочевом пузыре. Гломеруляции представляют собой подслизистые петехиальные кровоизлияния, которые выявляются при цистоскопии с максимальным наполнением мочевого пузыря (гидробуживанием). При 2-й степени тяжести поражения мочевого пузыря это большие субмукозные кровоизлияния, а при 3-й степени – диффузные, тотальные кровоизлияния в слизистую. Термин «гуннеровская язва» был заменен «гуннеровским поражением». Гуннеровская язва не является хронической язвой, а скорее особым воспалительным поражением, представляющим глубокий разрыв слизистой и подслизистого слоя, спровоцированный растяжением мочевого пузыря. Слово «язва» подразумевает,

Таблица. Классификация типов синдрома болезненного мочевого пузыря на основании данных цистоскопии с гидробуживанием и биопсии мочевого пузыря

Биопсия	Цистоскопия с гидробуживанием мочевого пузыря			
	Не сделана	Нормальная	Гломеруляции	Гуннеровское поражение
Не сделана	XX	1X	2X	3X
Нормальная	XA	1A	2A	3A
Неубедительная	XB	1B	2B	3B
Позитивная	XC	1C	2C	3C

А – цистоскопия: гломеруляции 2–3-й степени,

В – с наличием или без гломеруляций,

С – гистологическое исследование выявляет воспалительные инфильтраты и/или грануляционную ткань и/или детрузорный мастоцитоз и/или интрафасцикулярный фиброз,

X – цистоскопия с гидробуживанием мочевого пузыря или биопсия не выполнялась.

что она может быть видна при цистоскопии без гидробуживания. Принято следующее определение гуннеровского поражения, предложенное профессором М. Fall: «Окрашенная в красный цвет зона слизистой с небольшими сосудами, сходящимися радиально к центральному рубцу, покрытому отложениями фибрина или сгустком, прикрепленным к этой зоне. Это место разрывается при увеличении наполнения мочевого пузыря, отмечается петехиальное просачивание крови из зоны поражения и краев слизистой на манер водопада. После растяжения развивается довольно типичный легкий буллезный отек с различной периферической протяженностью». Детрузорный мастоцитоз определяется при морфологическом исследовании как наличие тучных клеток в количестве, превышающем 28 клеток/мм² в биоптате из мочевого пузыря [3].

Согласно принятому специалистами решению термин «интерстициальный цистит» оставлен для названия подгруппы пациентов с СБМП с гуннеровским поражением и специфическими цистоскопическими и морфологическими изменениями [4]. Интерстициальный цистит, или «классический» гуннеровский тип заболевания, выделяется как особая форма в связи с возрастом пациентов в момент появления первых симптомов, наличием эндоскопических и гистологических проявлений, полученными нейробиологическими данными, экспрессией тучных клеток и ответом на различные виды терапии [5, 6].

Продолжаются исследования, направленные на определение корреляции между морфологическими находками при биопсии мочевого пузыря, цистоскопической картиной и клиническими проявлениями заболевания. В урологической клинике МГМСУ было обследовано 80 женщин в возрасте от 23 до 68 лет. Все пациентки имели типичную для СБМП клиническую картину заболевания: отсутствие лабораторных признаков инфекции нижних мочевыводящих путей, сумму баллов по опроснику O'Leary-Sant > 12, уровень тазовой боли по визуальной аналоговой шкале > 7. Всем женщинам были выполнены цистоскопия под общей анестезией, гидробуживание и биопсия мочевого пузыря из 4 точек (верхушка, дно, шейка мочевого пузыря и уретра). Ткань мочевого пузыря во всех случаях фиксировали в растворе формалина, проводили по специальным растворам, готовили серийные срезы. Все препараты окрашивали гематоксилином и эозином, а также толуидиновым синим для выявления тучных клеток.

По результатам цистоскопии все пациентки были разделены на 4 группы. В 1-ю группу были включены 7 пациенток с незначительным снижением анатомической емкости мочевого пузыря и без эндоскопических изменений уретера. Вторую группу составили 34 пациентки со снижением анатомической емкости мочевого пузыря от 200 до 350 мл. В 3-ю группу вошли 22 пациентки с анатомической емкостью мочевого пузыря от



100 до 200 мл, а в 4-ю – 17 пациентов со значительным снижением анатомической емкости мочевого пузыря (< 100 мл).

Гуннеровские поражения мочевого пузыря при цистоскопии были выявлены у 20 (25%) пациенток во 2, 3 и 4-й группах. При патоморфологическом исследовании биоптатов плоскоклеточная метаплазия эпителия отмечена в 9 (11,3%) случаях, отек собственной пластинки слизистой оболочки – в 15 (18,8%) случаях и наличие гнезд фон Бруна – у 22 (27,5%) больных. Лимфоидная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки была скудной в 19 (23,8%), умеренной – в 6 (7,5%) и выраженной – в 18 (22,5%) случаях. Морфологические признаки фиброзно-склеротического процесса во всех слоях стенки мочевого пузыря определялись в биоптатах у 17 (21,3%) пациенток, а гипертрофия мышечного слоя – у 39 (48,8%). Полученные результаты показали значительную вариабельность цистоскопических и патоморфологических изменений у пациенток, принявших участие в исследовании. Морфологическая картина представлена разной степени выраженности клеточной инфильтрацией (преимущественно лимфоплазмочитарной с примесью тучных клеток), отеком подслизистого слоя и выраженными склеротическими изменениями стенки мочевого пузыря. При наличии гуннеровских поражений во всех случаях выявляется выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация, иногда с явлениями метаплазии эпителия и отека собственной пластинки слизистой оболочки. Имеется корреляция между степенью поражения эпителия и мастоцитозом детрузора. Вместе с тем цистоскопическая картина (наличие гломеруляций, гуннеровских поражений, выраженность гематурии и емкость мочевого пузыря) не имеет прямой корреляции с морфологическими изменениями в биоптатах.

Анализ полученных данных выявил корреляцию между длительностью течения заболевания,

цистоскопической картиной и результатами патоморфологического исследования. Цистоскопической картине «слизистая оболочка тусклая, с обедненным сосудистым рисунком, единичными гломеруляциями» соответствовала патоморфологическая картина скудной или умеренно выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрации с отсутствием или наличием фиброзно-склеротических изменений слизистой оболочки и подслизистой основы. Цистоскопической картине «отечная, локально гиперемированная слизистая оболочка с множественными кровоизлияниями в подслизистый слой» соответствовала патоморфологическая картина скудной, умеренной или выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрации в зависимости от площади кровоизлияний, фиброзно-склеротические изменения в большинстве случаев затрагивали все слои. При цистоскопической картине гуннеровских поражений во всех случаях выявлялась выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация, иногда с явлениями метаплазии эпителия и отека собственной пластинки слизистой оболочки.

Анализ полученных данных показал, что морфологическая картина была представлена клеточной инфильтрацией разной степени выраженности (преимущественно лимфоплазмочитарной с примесью тучных клеток), отеком подслизистого слоя и выраженными склеротическими изменениями стенки пузыря. Проведенное исследование обнаружило существенную корреляцию между поражением эпителия и наличием воспалительных инфильтратов. Выявлена также корреляция между поражением эпителия и мастоцитозом детрузора. Не получено подтверждения о взаимосвязи между наличием воспалительных инфильтратов и мастоцитоза. Кроме того, цистоскопическая картина (наличие гломеруляций, гуннеровских поражений, выраженность гематурии и емкость мочевого пузыря) не имела прямой корреляции

с морфологическими изменениями в биоптатах [7].

Таким образом, для пациентов с СБМП, страдающих хронической тазовой болью и выраженными расстройствами мочеиспускания, характерно наличие различной цистоскопической и морфологической картины. Биопсия мочевого пузыря и патоморфологические исследования не могут иметь определяющего значения в диагностике СБМП, поскольку отсутствуют четкие, постоянные морфологические критерии этого заболевания. Морфологические изменения, выявляемые при биопсии мочевого пузыря, играют лишь вспомогательную роль при установлении окончательного диагноза и позволяют исключить другие, сходные по клинической симптоматике заболевания. Вместе с тем стандартизация обследования больных этой группы, согласно рекомендациям по выполнению цистоскопии и патоморфологических исследований ESSIC, необходима.

В настоящее время ведется поиск маркеров СБМП, которые позволили бы выявлять заболевание на ранней стадии и уточнять его прогноз. Изучается содержание в моче таких биомаркеров, как антипролиферативный фактор (antiproliferative factor, APF), эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor, EGF) [8, 9]. В исследовании В. Richter и соавт. (2010) исследовался биомаркер YKL-40 (cartilage glycoprotein 39, chitinase-like-3 protein-1, chondrex). YKL-40 назван по содержанию в нем трех аминокислот: тирозина (tyrosine – Y), лизина (lysine – K) и лейцина (leucine – L) и их молекулярной массы (145) [10]. С помощью иммуногистохимического исследования, иммуноэлектронной микроскопии и иммуноферментного анализа у 45 пациентов была верифицирована экспрессия протеина YKL-40 в гранулах тучных клеток детрузора и макрофагах подслизистого слоя мочевого пузыря, а также повышение уровня YKL-40 в сыворотке крови и моче по сравнению со здоровыми лицами. Авторы показали ассоциатив-



ную связь развивающегося фиброза детрузора с количеством γ KL-40 иммунореактивных клеток и тучных клеток в детрузоре и уровне этого биомаркера в моче, что определяет в дальнейшем снижение емкости мочевого пузыря у больных СБМП. Количество тучных клеток в детрузоре, фиброз детрузора и выраженность никтурии при первичном обследовании являются клинически значимыми прогностическими факторами, определяющими интенсивность дальнейшего лечения.

Пациенты с СБМП типа С, согласно классификации ESSIC (гистологическое исследование биоптатов выявляет воспалительные инфильтраты и/или грануляционная ткань и/или детрузорный мастоцитоз и/или интрафасцикулярный фиброз), нуждаются в более интенсивном лечении, чем пациенты с СБМП типов А и В. Вместе с тем все пациенты этих групп нередко имеют примерно одинаковую степень выраженности симптомов заболевания и уровень качества жизни. Клинический опыт показывает, что количество тучных клеток в детрузоре, фиброз детрузора и выраженность никтурии в большей степени являются факторами, связанными с неудачей стандартной терапии, в отличие от выраженности цистоскопической картины заболевания.

В этой связи включение в комплексное лечение больных СБМП препаратов, позволяющих проводить профилактику развития или прогрессирования фиброза детрузора, является вполне обоснованным. В большей степени развитие фиброза детрузора можно ожидать у пациентов, перенесших повторную мультифокальную биопсию мочевого пузыря, а также аблятивные методы лечения при наличии гуннеровских поражений. Одним из отечественных ферментных препаратов с доказанной эффективностью является Лонгидаза, которая представляет собой конъюгат высокоочищенного фермента гиалуронидазы с физиологически активным высокомолекулярным носителем (сополимером N-ок-

сида 1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиметил)-1,4-этиленпиперазиний бромида). Изучение физико-химических и биологических свойств Лонгидазы в сравнении с гиалуронидазой показало значительные преимущества препарата: устойчивость к денатурирующим воздействиям и действию ингибиторов, пролонгированное действие, существенное снижение количества белка в дозе препарата, низкий уровень аллергенности и токсичности [11]. В литературе имеется ряд сообщений об успешном применении Лонгидазы в клинической практике при ограниченной склеродермии [12], спаечном процессе в малом тазу [13, 14], фибропластической индукции полового члена [15], комплексной терапии бактериального и абактериального простатита [16, 17].

Опубликованные ранее результаты сравнительного исследования эффективности и безопасности применения препарата Лонгидаза у больных СБМП, проведенные на кафедре урологии МГМСУ, показали, что на фоне проведения комплексной терапии у 11 (36,7%) больных отмечено значительное снижение уровня боли, у 21 (70%) пациента – удлинение интервала между мочеиспусканиями и увеличение эффективного объема мочевого пузыря и прекращение никтурии в 8 (26,7%) случаях. Основная группа получала Лонгидазу 3000 МЕ для инъекций (внутримышечно в 2 мл 0,5%-ного раствора новокаина) 1 раз в 5 дней курсом 10 инъекций. Показатель максимального цистометрического объема в основной группе больных после курса лечения увеличился на $54,2 \pm 0,05$ мл и оставался на этом уровне в течение 6 месяцев. Показатель детрузорного давления уменьшился до $14,41 \pm 0,03$ см H_2O и был стабильным также в течение 6 месяцев. Величина показателя эластичности детрузора увеличилась сразу после курса лечения на $4,71 \pm 0,007$ мл/см H_2O , через 3 месяца – на $6,49 \pm 0,07$ мл/см H_2O , а через 6 месяцев наблюдений составила $49,83 \pm 0,08$ мл/см H_2O , что было выше исходного на

$5,42 \pm 0,08$ мл/см H_2O . Терапевтический эффект оказался стойким и сохранился на протяжении 6 месяцев у 25 (83,3%) больных [18]. Положительный результат комплексной терапии с использованием препарата Лонгидаза у этой категории больных обусловлен увеличением эластичности детрузора и вследствие этого функциональной емкости мочевого пузыря.

В настоящее время препарат Лонгидаза широко применяется нами в комплексной терапии у больных СБМП/ИЦ в стационаре после мультифокальной биопсии мочевого пузыря, гидробуживания мочевого пузыря под общей анестезией, электрокоагуляции или лазерной абляции участков гуннеровского поражения. Наличие помимо инъекционной формы Лонгидазы свечей для вагинального или ректального применения существенно увеличивает возможность лечения больных в амбулаторной практике, проведения курсовой профилактики развития фиброза детрузора как у больных с СБМП/ИЦ, так и при хроническом воспалении в мочевом пузыре другой этиологии.

Анализируя субъективные и объективные данные, можно констатировать, что лечение больных СБМП/ИЦ с сохраненной анатомической емкостью мочевого пузыря с использованием в комплексной терапии препарата Лонгидаза более эффективно, чем лечение этих больных традиционными методами. Результаты лечения пациентов со снижением анатомической емкости мочевого пузыря позволяют нам рекомендовать в этом случае применение препарата Лонгидаза в комплексе с гидробуживанием мочевого пузыря под общей анестезией, электрокоагуляцией или лазерной абляцией участков гуннеровского поражения и эндовезикальным ионофорезом. Учитывая хроническое течение заболевания, необходимость выполнения повторных эндовезикальных вмешательств нередко два раза в год, накопленный положительный клинический опыт применения препарата Лонгидаза, считаем целесообразным у пациен-

Урология



тов этой группы проведение курсов лечения данным препаратом один раз в 6 месяцев.

Препарат Лонгидаза может быть рекомендован для применения

у пациентов, страдающих СБМП/ИЦ или хроническим рецидивирующим циститом, с целью коррекции нарушений, возникающих на фоне воспаления, а также для про-

филактики развития прогрессирующего фиброза в стенке мочевого пузыря, предотвращения потери его емкости и восстановления эластичности детрузора. ☺

Литература

1. Wu E.Q., Birnbaum H., Mareva M. et al. Interstitial cystitis: cost, treatment and co-morbidities in an employed population // *Pharmacoeconomics*. 2006. Vol. 24. № 1. P. 55–65.
2. Nickel J.C., Tripp D.A., Pontari M. et al. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome and associated medical conditions with an emphasis on irritable bowel syndrome, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome // *J. Urol*. 2010. Vol. 184. № 4. P. 1358–1363.
3. Van de Merwe J.P., Nordling J., Bouchelouche P. et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC Proposal // *Eur. Urol*. 2008. Vol. 53. № 1. P. 60–67.
4. Bladder Pain Syndrome/Interstitial cystitis. A new insight into a puzzle. An International Meeting in Rome, 17 November 2012.
5. Fall M., Johansson S.L., Aldenberg F. Chronic interstitial cystitis: a heterogeneous syndrome // *J. Urol*. 1987. Vol. 137. № 1. P. 35–38.
6. Peeker R., Fall M. Toward a precise definition of interstitial cystitis: further evidence of differences in classic and nonulcer disease // *J. Urol*. 2002. Vol. 167. № 6. P. 2470–2472.
7. Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В., Гундорова Л.В., Ковылина М.В. Ретроспективный анализ морфологических исследований у больных интерстициальным циститом // *Урология*. 2005. № 4. С. 53–56.
8. Keay S., Zhang C.O., Marvel R., Chai T. Antiproliferative factor, heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor, and epidermal growth factor: sensitive and specific urine markers for interstitial cystitis // *Urology*. 2001. Vol. 57. № 6. Suppl. 1. P. 104.
9. Erickson D.R. Urine markers of interstitial cystitis // *Urology*. 2001. Vol. 57. № 6. Suppl. 1. P. 15–21.
10. Richter B., Roslind A., Hesse U. et al. YKL-40 and mast cells are associated with detrusor fibrosis in patients diagnosed with Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis according to the 2008 criteria of the European Society for the Study of Interstitial Cystitis // *Histopathology*. 2010. Vol. 57. № 3. P. 371–383.
11. Некрасов А.В., Пучкова И.Г., Каранутадзе Н.Т. Физико-химические принципы создания Лонгидазы // *Иммунология*. 2006. № 2. С. 114–118.
12. Дворников А.С., Хамаганова И.В., Скрипкин К.К., Богуш П.Г. Современные подходы к терапии ограниченной склеродермии // *Иммунология*. 2006. № 2. С. 126–128.
13. Петрович Е.А., Колесов А.А., Манухин И.Б. Безопасность и эффективность препарата Лонгидазы 3000 МЕ при лечении больных, страдающих спаечным процессом в малом тазе // *Иммунология*. 2006. № 2. С. 124–126.
14. Манухин И.Б., Колесов А.А., Бекмурзаева Л.К., Петрович Е.А. Профилактика спаечного процесса после хирургических вмешательств на яичниках и маточных трубах // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2010. № 9. С. 35–39.
15. Калинина С.Н., Тиктинский О.Л. Патогенетическое лечение фибропластической индукции полового члена (болезни Пейрони) // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2010. № 3. С. 56–61.
16. Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В., Сегал А.С. Лонгидаза в терапии хронического простатита // *Иммунология*. 2006. № 2. С. 119–121.
17. Авдошин В.П., Андрюхин М.И., Михайликов Т.Г. Опыт применения ферментной терапии (Лонгидаза® 3000 МЕ, ректальные суппозитории) в комплексном лечении хронического простатита // *Урология: национальное руководство*. М.: Гэотар-Медиа, 2009. С. 548–553.
18. Зайцев А.В., Пушкарь Д.Ю. Безопасность и эффективность инъекций Лонгидазы в дозе 3000 МЕ больным, страдающим интерстициальным циститом // *Иммунология*. 2006. № 2. С. 121–124.

Enzymatic drugs for combination treatment of painful bladder syndrome/interstitial cystitis

M.V. Kovylyna, A.V. Zaytsev, R.A. Ibragimov, I.L. Korsunskaya

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Contact person: Andrey Vladimirovich Zaytsev, zaitcevandrew@mail.ru

Diagnosis and treatment of painful bladder syndrome (PBS) and interstitial nephritis are reviewed. Adding enzymatic drugs (e.g. Longidaze) to complex treatment of PBS contributes to the prevention of detrusor fibrosis. The authors emphasize that Longidaze may be recommended for the correction of inflammation-induced bladder changes, prevention of progressive fibrosis in the bladder wall and bladder capacity decrease, and also for the restoration of detrusor elasticity.

Key words: painful bladder syndrome, interstitial cystitis, cystoscopy, hydro-ablation, enzymatic drugs, Longidaze

Лонгидаза® В УРОЛОГИИ

РЕАЛЬНАЯ ПОМОЩЬ



Пер. уд. №УЛСР-002940/07

Реклама

КОНЬЮГАТ ВЫСОКООЧИЩЕННОГО ФЕРМЕНТА ГИАЛУРОНИДАЗЫ С СОПОЛИМЕРОМ N-ОКСИДА 1,4-ЭТИЛЕНПИПЕРАЗИНА И (N-КАРБОКСИМЕТИЛ)-1,4-ЭТИЛЕНПИПЕРАЗИНИЙ БРОМИДА

Лонгидаза® - инновационный препарат с доказанной эффективностью для профилактики и комплексного лечения гиперплазии соединительной ткани (спаечные, фиброзно-гранулематозные, рубцовые, фиброзирующие процессы)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

- Выраженные противофиброзные свойства
- Гиалуронидазная активность пролонгированного действия
- Увеличивает биодоступность лекарственных и диагностических препаратов
- Противовоспалительное и антиоксидантное действие
- Высокий уровень безопасности

В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ

- Хронического простатита
- Интерстициального цистита
- Стриктур уретры и мочеточников
- Болезни Пейрони
- Начальной стадии доброкачественной гиперплазии предстательной железы
- Келоидных, гипертрофических рубцов после травм, ожогов, операций
- Для увеличения биодоступности при совместном введении антибактериальных препаратов

Лонгидаза®

- Подавляет воспалительные реакции, стимулирующие развитие фиброзного процесса
- Останавливает реактивный рост соединительной ткани
- Вызывает обратное развитие фиброза
- Корректирует сложные ауторегуляторные реакции соединительной ткани



Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра урологии

Длительное ингибирование фосфодиэстеразы 5 типа: эффекты, перспективы применения в урологической практике

И.А. Корнеев

Адрес для переписки: Игорь Алексеевич Корнеев, iakorneyev@yandex.ru

В статье рассматриваются преимущества ежедневного применения ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа длительного действия. Способность препаратов этой группы в режиме ежедневного приема восстанавливать эректильную функцию имеет достаточную доказательную базу и отмечена в рекомендациях Европейского общества урологов. Такая схема применения может быть использована у пациентов с васкулогенной и нейрогенной эректильной дисфункцией, обусловленной перенесенными оперативными вмешательствами и метаболическими расстройствами, а также в комплексной терапии расстройств мочеиспускания при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

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

В настоящее время препараты – ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) широко используются специалистами в терапии эректильной дисфункции (ЭД). Фосфодиэстераза 5 типа является ферментом, обеспечивающим снижение внутриклеточной концентрации циклического нуклеотида – циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), поэтому ее ингибирование приводит к усилению расслабления гладкомышечных клеток в ответ на сексуальную стимуляцию и, соответственно, к увеличению силы и продолжительности эрекции.

Ингибиторы ФДЭ-5 применяют с 1998 г., их высокая эффективность у мужчин вне зависимости от этиологии ЭД была неоднократно доказана многоцентровыми исследованиями, поэтому в соответствии с современными рекомендациями эти лекарственные средства относят к первой линии терапии [1]. В мире зарегистрированы семь препаратов – ингибиторов ФДЭ-5, в России разрешены к применению силденафил, варденафил, тадалафил и уденафил. Фармакокинетика ингибиторов ФДЭ-5 достаточно изучена. В зависимости от скорости выведе-

ния из организма они могут быть отнесены к двум подгруппам: препаратам короткого действия (силденафил и варденафил, периоды полувыведения которых составляют примерно 3 и 4 часа соответственно) и препаратам длительного действия (тадалафил и уденафил, периоды полувыведения которых составляют примерно 18 и 12 часов соответственно). Согласно инструкции, все разрешенные в России ингибиторы ФДЭ-5 можно применять «по требованию», в том числе и ежедневно, но не чаще 1 р/сут. Есть практика ежедневного применения ингибиторов ФДЭ-5 длительного действия в меньших дозировках, в настоящее время такой режим приема зарегистрирован и в России.

Несмотря на то что уденафил был разработан последним среди ингибиторов ФДЭ-5, уже накоплена достаточная доказательная база, подтверждающая его эффективность и безопасность [2]. В многоцентровых плацебоконтролируемых исследованиях уденафила, предшествовавших его появлению в клинической практике в Южной Корее и России, был продемонстрирован дозозависимый эффект препарата, а также отмечена высокая степень удовлетворенности принимавших препарат пациен-



тов. Уденафил эффективен у мужчин с трудно поддающейся коррекции ЭД, обусловленной развитием сахарного диабета, может быть успешно использован у пациентов с артериальной гипертензией, применяющих антигипертензивные средства, а также у больных, которые получают альфа-адреноблокаторы в связи с симптомами нижних мочевых путей [3, 4]. Одной из причин выбора ежедневного использования ингибиторов ФДЭ-5 мужчины называли неудобство применения препарата «по требованию»: необходимость принятия таблетки каждый раз перед предполагаемой сексуальной активностью и ожидание наступления эффекта. Согласно проведенным исследованиям, спонтанность считают важной составляющей сексуальных отношений большинство опрошенных респондентов. Ингибиторы ФДЭ-5 короткого действия также не полностью удовлетворяли мужчин, которые хотели иметь несколько половых контактов в течение суток. Наблюдения за пациентами, ежедневно принимавшими ингибиторы ФДЭ-5, показали, что такой режим эффективен, безопасен [5], улучшает качество жизни мужчин и их партнерш [6], а применение препаратов длительного действия в меньших дозах реже вызывает нежелательные побочные явления. Кроме того, было установлено, что ежедневное использование ингибиторов ФДЭ-5 может способствовать эффектам, которые не наблюдались при употреблении этих препаратов в режиме «по требованию». Известно, что у 20–40% мужчин не удается устранить ЭД при помощи приема ингибиторов ФДЭ-5 в режиме «по требованию». В эту группу, в частности, входят пациенты с васкулогенной и нейрогенной ЭД, обусловленной перенесенными оперативными вмешательствами и метаболическими расстройствами. Оказалось, что у 30–35% мужчин, которым не помог режим приема ингибиторов ФДЭ-5 «по требованию», ЭД была устранена при ежедневном их при-

менении. Кроме того, длительное ингибирование фосфодиэстеразы 5 типа сопровождалось признаками реабилитации полового члена: повышением скорости пенильного кровотока, восстановлением спонтанных эрекций, нормализацией показателей анкеты Международного индекса эректильной функции (МИЭФ), которые сохранились и после отмены препаратов [7]. Способность ингибиторов ФДЭ-5 в режиме ежедневного приема улучшать результаты лечения больных с ЭД и восстанавливать эректильную функцию имеет достаточную доказательную базу и отмечена в рекомендациях Европейского общества урологов. Режим ежедневного приема ингибиторов ФДЭ-5 для пенильной реабилитации особенно актуален для мужчин, перенесших радикальную простатэктомию по поводу аденокарциномы предстательной железы. Известно, что, несмотря на широкое внедрение нервосберегающей операционной техники, в послеоперационном периоде более половины пациентов отмечают ухудшение эректильной функции вплоть до развития полной ЭД. Нейропраксию и гипоксию кавернозных тел вследствие интраоперационного повреждения нервов и артериальных ветвей считают двумя ведущими и взаимосвязанными патогенетическими факторами, способствующими появлению ЭД и ее прогрессированию в послеоперационном периоде. Гипоксия приводит к апоптозу гладкомышечных клеток, кавернозному фиброзу и нарушению работы вено-окклюзивного механизма. Нейропраксия сопровождается снижением выработки синтазы оксида азота (NO), что способствует снижению артериального притока к кавернозным телам и еще более выраженной гипоксии. Таким образом, патологический порочный круг, приводящий к прогрессированию ЭД, замыкается. Экспериментально доказано, что непрерывное применение ингибиторов ФДЭ-5 после повреждения кавернозных нервов способствует

Уденафил эффективен в терапии эректильной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, применяющих антигипертензивные средства, а также у больных, которые получают альфа-адреноблокаторы в связи с симптомами нижних мочевых путей.

повышению концентрации синтазы оксида азота, увеличению индекса соотношения «гладкие мышцы/коллаген» и снижению индекса апоптоза в гладкомышечных клетках кавернозных тел. Кроме того, нормализуются показатели кавернозометрии и усиливается эректильный ответ кавернозных тел на введение папаверина. Эти данные также подтверждены в условиях реальной клинической практики: доказано, что длительная терапия ингибиторами ФДЭ-5 после нервосберегающей радикальной простатэктомии позволяет достичь пенильной реабилитации у 35–75% мужчин [8]. Длительное ингибирование фосфодиэстеразы 5 типа также способствовало сохранению эректильной функции у пациентов, которым в связи с раком предстательной железы была проведена лучевая терапия [9]. У многих мужчин ЭД развивается на фоне метаболических нарушений, воспалительных и инфекционных процессов, способствующих развитию атеросклероза в результате снижения способности организма компенсировать оксидативный стресс и сопротивляться появлению субэндотелиальных жировых отложений. Активация синтазы оксида азота в эндотелиальных клетках при длительном применении ингибиторов ФДЭ-5 может приводить к препятствующим этому местным и системным эффектам [10], что открывает перспективы их использования при других, не связанных с ЭД со-



стояниях. Исследования показали эффективность длительного применения препаратов этой группы при легочной артериальной гипертензии, хронической обструктивной болезни легких, застойной сердечной недостаточности [11]. В последнее время появляется все больше данных, указывающих на способность ингибиторов ФДЭ-5 оказывать благоприятное воздействие на отдельные звенья патогенеза атеросклероза, связанное с активизацией работы звена NO-цГМФ. Усиление его активности приводит к стимуляции противовоспалительных эффектов никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазы (НАДФ-Н-оксидазы) [12], положительно влияет на маркеры эндотелиальной дисфункции и воспаления, а также усиливает выработку инсулина [13]. Снижение гипоксии в легочной артерии при ежедневном применении ингибиторов ФДЭ-5 длительного действия сопровождается положительной динамикой уровней медиаторов воспаления: фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-1бета [14]. Такая терапия приводит к увеличению числа циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников, способствующих восстановлению повреждений эндотелия и, следовательно, препятствующих атеросклеротическому поражению артерий [15]. Клинически способность ингибиторов ФДЭ-5 при длительном использовании восстанавливать микроциркуляцию и функциональный резерв кавернозных тел подтверждается данными дуплексного сканирования пенильных артерий [16] и появлением спонтанных эрекций, сохраняющихся даже после отмены препарата [17]. Еще одним свидетельством возможности применения этой группы лекарственных средств для

коррекции вызванных метаболическими расстройствами экстрагенитальных дисфункций является доказанная эффективность ингибиторов ФДЭ-5 при симптомах нижних мочевых путей у мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) [18]. Длительное применение этих лекарственных средств при ДГПЖ в будущем, вероятно, также позволит установить клиническое значение обнаруженной способности ингибиторов ФДЭ-5 тормозить превращение фибробластов в миофибробласты, способствующее прогрессированию этого заболевания [19]. Не исключено, что при дальнейших исследованиях появятся данные, подтверждающие способность ингибиторов ФДЭ-5 вызывать расслабление гладкой мускулатуры мочевого пузыря и снизить проявления его гиперактивности [20]. Получены доказательства их эффективности у мужчин с синдромом хронической тазовой боли: они вызывают снижение индекса симптомов хронического простатита, уменьшение выраженности симптомов нижних мочевых путей, повышение индекса МИЭФ и качества жизни [21]. Использование ингибиторов ФДЭ-5 в режиме ежедневного приема повышает копулятивную активность мужчин и способствует повышению уровней общего и свободного тестостерона в крови. Экспериментально доказано, что такая терапия сопровождается стимуляцией клеток Лейдига и появлением в них ультраструктурных изменений, свидетельствующих о возросшей способности вырабатывать тестостерон [22]. Известно, что ответ на терапию ингибиторами ФДЭ-5 уменьшается по мере снижения андрогенной насыщенности

организма и заместительная гормональная терапия тестостероном у мужчин с андрогенным дефицитом может не только нормализовать копулятивную функцию, но и увеличить вероятность успешного использования ингибиторов ФДЭ-5 для коррекции ЭД. Выявленные закономерности свидетельствуют не только о синергизме проэректильных эффектов тестостерона и ингибиторов ФДЭ-5, но также, привлекая во внимание значение тестостерона в регуляции углеводного и жирового обмена, открывают перспективы для изучения роли такой комбинированной терапии при метаболических расстройствах. В экспериментах *in vivo* обнаружена способность ингибиторов ФДЭ-5 нейтрализовать повреждающий эффект на эндотелий диеты с высоким содержанием жира, а также усиливать базальную секрецию инсулина [23]. Таким образом, в практике специалистов-урологов появился еще один эффективный и безопасный способ коррекции ЭД различной этиологии – ежедневное применение ингибиторов ФДЭ-5. Этот подход также позволяет получить симптоматический эффект у мужчин с расстройствами мочеиспускания при ДГПЖ. Будущие исследования позволят оценить целесообразность длительного использования ингибиторов ФДЭ-5 при других заболеваниях органов мочевой и мужской половой системы, а также дадут возможность судить о влиянии этой группы препаратов на регуляцию работы других органов и систем организма. Особый интерес при этом представляет изучение ингибиторов ФДЭ-5 длительного действия, после однократного употребления которых эффективная концентрация сохраняется в течение суток. ☺

Литература

1. Hatzimouratidis K., Amar E., Eardley I. et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation // Eur. Urol. 2010. Vol. 57. № 5. P. 804–814.
2. Zhao C., Kim S.H., Yang D.Y. et al. Efficacy and safety of once-daily dosing of udenafil in the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Eur. Urol. 2011. Vol. 60. № 2. P. 380–387.



3. Paick J.S., Kim S.W., Park Y.K. et al. The efficacy and safety of udenafil [Zydena] for the treatment of erectile dysfunction in hypertensive men taking concomitant antihypertensive agents // J. Sex. Med. 2009. Vol. 6. № 11. P. 3166–3176.
4. Chung B.H., Lee J.Y., Lee S.H. et al. Safety and efficacy of the simultaneous administration of udenafil and an alpha-blocker in men with erectile dysfunction concomitant with BPH/LUTS // Int. J. Impot. Res. 2009. Vol. 21. № 2. P. 122–128.
5. Porst H., Giuliano F., Glina S. et al. Evaluation of the efficacy and safety of once-a-day dosing of tadalafil 5 mg and 10 mg in the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, doubleblind, placebo-controlled trial // Eur. Urol. 2006. Vol. 50. № 2. P. 351–359.
6. Althof S.E., Rubio-Aurioles E., Kingsberg S. et al. Impact of tadalafil once daily in men with erectile dysfunction: including a report of the partners' evaluation // Urology. 2010. Vol. 75. № 6. P. 1358–1363.
7. Aversa A., Caprio M., Rosano G.M., Spera G. Endothelial effects of drugs designed to treat erectile dysfunction // Curr. Pharm. Des. 2008. Vol. 14. № 35. P. 3768–3778.
8. Hatzimouratidis K., Burnett A.L., Hatzichristou D. et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in postprostatectomy erectile dysfunction: a critical analysis of the basic science rationale and clinical application // Eur. Urol. 2009. Vol. 55. № 2. P. 334–347.
9. Ricardi U., Gontero P., Ciammella P. et al. Efficacy and safety of tadalafil 20 mg on demand vs. tadalafil 5 mg once-a-day in the treatment of post-radiotherapy erectile dysfunction in prostate cancer men: a randomized phase II trial // J. Sex. Med. 2010. Vol. 7. № 8. P. 2851–2859.
10. Reffellmann T., Kloner R.A. Review Cardiovascular effects of phosphodiesterase 5 inhibitors // Curr. Pharm. Des. 2006. Vol. 12. № 27. P. 3485–3494.
11. Lin C.S., Xin Z.C., Lin G., Lue T.F. Review Phosphodiesterases as therapeutic targets // Urology. 2003. Vol. 61. № 4. P. 685–691.
12. Hotston M.R., Jeremy J.Y., Bloor J. et al. Sildenafil inhibits the up-regulation of phosphodiesterase type 5 elicited with nicotine and tumour necrosis factor-alpha in cavernosal vascular smooth muscle cells: mediation by superoxide // BJU Int. 2007. Vol. 99. № 3. P. 612–618.
13. Aversa A., Bruzziches R., Vitale C. et al. Chronic sildenafil in men with diabetes and erectile dysfunction // Expert Opin. Drug. Metab. Toxicol. 2007. Vol. 3. № 3. P. 451–464.
14. Buvat J., van Ahlen H., Schmitt H. et al. Efficacy and safety of two dosing regimens of tadalafil and patterns of sexual activity in men with diabetes mellitus and erectile dysfunction: Scheduled use vs. on-demand regimen evaluation (SURE) study in 14 European countries // J. Sex. Med. 2006. Vol. 3. № 3. P. 512–520.
15. Foresta C., Caretta N., Lana A. et al. Relationship between vascular damage degrees and endothelial progenitor cells in patients with erectile dysfunction: effect of vardenafil administration and PDE5 expression in the bone marrow // Eur. Urol. 2007. Vol. 51. № 5. P. 1411–1417.
16. Неймарк А.И., Мельник М.А., Раздорская М.В. Использование препарата Зидена в лечении эректильной дисфункции на фоне стрессиндуцированной артериальной гипертензии у работников локомотивных бригад // Урология. 2011. № 4. С. 25–28.
17. Porst H., Glina S., Ralph D. et al. Durability of response following cessation of tadalafil taken once daily as treatment for erectile dysfunction // J. Sex. Med. 2010. Vol. 7. № 10. P. 3487–3494.
18. Gacci M., Corona G., Salvi M. et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with alpha-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia // Eur. Urol. 2012. Vol. 61. № 5. P. 994–1003.
19. Zenzmaier C., Kern J., Sampson N. et al. Phosphodiesterase type 5 inhibition reverts prostate fibroblast-to-myofibroblast trans-differentiation // Endocrinology. 2012. Vol. 153. № 11. P. 5546–5555.
20. Oger S., Behr-Roussel D., Gorny D. et al. Combination of alfuzosin and tadalafil exerts an additive relaxant effect on human detrusor and prostatic tissues in vitro // Eur. Urol. 2010. Vol. 57. № 4. P. 699–707.
21. Grimsley S.J., Khan M.H., Jones G.E. Mechanism of Phosphodiesterase 5 inhibitor relief of prostatitis symptoms // Med. Hypotheses. 2007. Vol. 69. № 1. P. 25–26.
22. Saraiva K.L., Silva A.K., Wanderley M.I. Chronic treatment with sildenafil stimulates Leydig cell and testosterone secretion // Int. J. Exp. Pathol. 2009. Vol. 90. № 4. P. 454–462.
23. Ayala J.E., Bracy D.P., Julien B.M. et al. Chronic treatment with sildenafil improves energy balance and insulin action in high fat-fed conscious mice // Diabetes. 2007. Vol. 56. № 4. P. 1025–1033.

Урология

Long-term phosphodiesterase-5 inhibition: urologic perspectives

I.A. Korneyev

Saint Petersburg Pavlov State Medical University, Department of Urology

Contact person: Igor Alekseyevich Korneyev, iakorneyev@yandex.ru

Numerous studies have demonstrated efficacy of daily administration of phosphodiesterase-5 (PDE-5) inhibitors for restoration of erectile function; the role of PDE-5 inhibitors is highlighted in the guidelines of the European Association of Urology (EAU). Daily regimen may be used in patients with vasculogenic and neurogenic erectile dysfunction associated with surgery or metabolic disorders as well as for combination therapy of dysuria in benign prostatic hyperplasia.

Key words: erectile dysfunction, phosphodiesterase-5 inhibitors, udenafil



Российский
университет дружбы
народов, кафедра
эндокринологии
факультета
повышения
квалификации
медицинских
работников

«Квартет здоровья» против «смертельного квартета». Часть вторая: дефицит тестостерона – стратегия проведения заместительной гормональной терапии*

Л.О. Ворслов, Ю.А. Тишова, С.Ю. Калинин

Адрес для переписки: Юлия Александровна Тишова, tishova@proandro.ru

В статье обосновывается необходимость проведения метаболической терапии, основанной на понимании патогенетических механизмов клеточного старения и направленной против основных болезней цивилизации: ожирения, атеросклероза, артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа. Обобщены современные представления о механизмах действия гормонов, приведена их классификация. Особое внимание уделено роли половых гормонов в целом и тестостерона у мужчин в частности. Рассматриваются особенности патогенеза гипогонадизма у мужчин и методы терапии андрогенного дефицита. Обсуждается алгоритм выбора заместительной гормональной терапии с учетом всех преимуществ и недостатков современных препаратов тестостерона.

Ключевые слова: «квартет здоровья», метаболический синдром, гипогонадизм, гель тестостерона, Андрогель

В последнее время заболеваниями, связанным с эндокринно-метаболическими нарушениями в организме, уделяется повышенное внимание. Одним из понятий, объединяю-

щим основные болезни цивилизации (ожирение, атеросклероз, артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа), стал метаболический синдром, также называемый «смертельным квартетом». В раз-

ное время в это понятие включались такие нарушения, как подагра, жировой гепатоз, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, активация симпатической нервной системы, повышенный уровень провоспалительных цитокинов и патологических факторов роста. Заболевания, входящие в состав метаболического синдрома, нередко могут вызывать инвалидизацию, снижение работоспособности, общее недомогание, а также негативно влияют на качество жизни и ее продолжительность.

Нами была сформулирована концепция «квартета здоровья» – комплексной метаболической терапии, основанной на понимании патогенетических механизмов клеточного старения и «смертельного квартета». Понятие «метаболическая терапия» подразумевает лечение, направленное в первую очередь на поддержание или восстановление клетки как наименьшей единицы живого, ее

* Первая часть опубликована ранее: Ворслов Л.О., Калинин С.Ю., Гадзиева И.В. «Квартет здоровья» против «смертельного квартета». Часть первая: метаболическая невропатия – легко диагностировать, трудно лечить // Эффективная фармакотерапия. 1/2013. Урология и нефрология. № 1. С. 32–37.



физиологических функций, структуры тканей и в итоге организма в целом. Напомним, что «квартет здоровья» включает в себя гормональную терапию (прежде всего заместительную гормональную терапию половыми гормонами при гипогонадизме), поддержание физиологического уровня витамина D и терапию незаменимыми жирными кислотами: омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами и тиоктовой (альфа-липовой) кислотой.

Ранее нами была обоснована необходимость проведения антиоксидантной терапии метаболического синдрома препаратами альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты. Эта статья посвящена аспектам назначения заместительной гормональной терапии.

Человеческую жизнь можно условно разделить на несколько стадий: развитие плода, рождение и начало развития, пубертат (начало и собственно половое созревание), активный репродуктивный период и, наконец, угасание, старение и смерть. Трудно не согласиться с существующим представлением о том, что принципиальное отличие этих периодов друг от друга обусловлено различиями в уровне половых гормонов и связанными с этими различиями внешними признаками, скоростью течения биохимических процессов, особенностями поведения, социальной и физической активности. Действительно ли физическое и психологическое состояние человека настолько зависит от уровня половых гормонов, надо ли контролировать и корректировать этот уровень и насколько это безопасно? Мы постараемся ответить на эти вопросы, обобщив существующие теории, современные представления о химии гормонов, механизмах их действия, данные опубликованных исследований и собственный опыт.

Стероидные гормоны: определение, классификация, значение

Гормоны (с др.-греч. «возбуждаю, побуждаю») – биологически ак-

Таблица 1. Стероидные гормоны человека

Название	Структура	Место синтеза	Механизм действия
Тестостерон	Половой стероид (андроген)	Яички	Ядерный рецептор
Дегидроэпиандростерон (ДГЭА)	Половой стероид (андроген)	Кора надпочечников	Ядерный рецептор
Андростендиол	Половой стероид (андроген)	Яичники, яички	Прямой
Дигидротестостерон	Половой стероид (андроген)	Множественное	Прямой
Эстрадиол	Половой стероид (эстроген)	Фолликулярный аппарат яичников, яички	Прямой, ядерный рецептор
Прогестерон	Половой стероид (прогестин)	Желтое тело яичников	Ядерный рецептор

тивные вещества органической природы, вырабатывающиеся в специализированных клетках желез внутренней секреции, поступающие в кровь и оказывающие регулирующее влияние на обмен веществ и физиологические функции. Гормоны служат гуморальными (переносимыми с кровью) регуляторами определенных процессов в различных органах и системах. Существуют и другие трактовки понятия «гормоны». Так, гормонами называют «сигнальные химические вещества, вырабатываемые клетками тела и влияющие на клетки других частей тела». Это определение представляется предпочтительным, так как охватывает многие традиционно причисляемые к гормонам вещества: гормоны животных, которые лишены кровеносной системы (например, экдизоны круглых червей и др.), гормоны позвоночных, вырабатываемые не в эндокринных железах (простагландины, эритропоэтин и др.), а также гормоны растений. Впервые ввел в науку понятие «гормон» английский физиолог Э.Г. Старлинг, когда в 1905 г. совместно с У.М. Бейлисом открыл секретин. На сегодняшний день известно более 40 гормонов человека и животных. В зависимости от химического строения выделяют следующие основные классы гормонов позвоночных:

- стероиды;
- производные полиеновых (полиненасыщенных) жирных кислот;

- производные аминокислот;
- белково-пептидные соединения.

Существует множество классификаций гормонов, которые ежегодно обновляются и дополняются. Наиболее полной нам представляется классификация, предложенная в 1994 г. В.Б. Розеном [1], поскольку она отражает ключевые сведения о каждом из известных сегодня гормонов.

В рамках данной публикации мы рассмотрим более подробно стероидные гормоны (табл. 1). Стероидные гормоны содержат в своей основе структуру циклопентанпергидрофенантренового кольца и по числу углеродных атомов делятся на три семейства:

- 1) гормоны коры надпочечников и прогестерон (C₂₁-стероиды);
- 2) мужские половые гормоны (C₁₉-стероиды);
- 3) женские половые гормоны (C₁₈-стероиды).

По нашему мнению, такая классификация не совсем соответствует действительности. Нельзя выделять отдельно «мужские» и «женские» гормоны, поскольку и те, и другие играют важную роль как в мужском, так и в женском организме. Гендерные (половые) отличия заключаются в разном соотношении уровней этих гормонов у мужчин и женщин и цикличности их секреции. Именно поэтому правильнее говорить о «половых гормонах» – тестостероне и эстрадиоле – и их производных вне зависимости от пола.

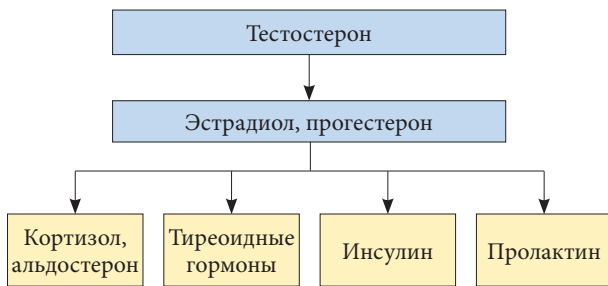


Рис. «Гормональная иерархия»

Стероидные гормоны, и прежде всего половые гормоны, «работают» на уровне хромосом (клеточного ядра). Хромосомы представляют собой цепочки нуклеотидов, расположенных в определенной последовательности – наборе генов (геном) – нити ДНК. Каждая клетка человеческого организма, имеющая ядро, несет в себе полный генетический набор. Функции клеток различных тканей, безусловно, различны и определяются активацией и «работой» тех или иных генов (дифференцировка клеток).

Продуктом деятельности гена является белок, таким образом, жизнь – это результат активации и деятельности гена, кодирующего строение любого белка, синтезированного в организме. Белки – это и ферменты, и строительный материал для клеток, и гормоны, и переносчики других веществ и молекул/ионов; они – необходимый компонент всех клеточных мембран, внутриклеточных органелл, пищеварительных ферментов, систем иммунологической защиты (иммуноглобулины), участники высшей нервной деятельности (нейропептиды) и многое другое. Синтез белка – обязательное условие поддержания жизни – это гормонозависимый процесс.

Очевидно, что все белки различаются как по структуре, так и по функции. Условно их можно разделить на структурные белки, рецепторы (это тоже белки, распадающиеся после выполнения функции), ферменты и регуляторные белки. Активацию генов, кодирующих регуляторные белки, осуществляют именно половые стероиды (тестостерон и эстрадиол). Отметим, что именно тестостерон, экспрессируя (активируя) всего около 250 генов, играет роль «дирижера гормонального оркестра» (рис.). Безусловно, эта схема крайне упрощена, не учитывает механизмов регуляции и взаимодействия, однако она облегчает восприятие концепции необходимости заместительной гормональной терапии, главенствующей в современной профилактической медицине.

Диагностика и лечение гипогонадизма у мужчин

Определение уровня тестостерона у мужчин сегодня рекомендовано ведущими международными медицинскими организациями при наличии таких составляющих «смертельного квартета», как сахарный диабет 2 типа и инсулинорезистентность, ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия [2]. Это не случайно, так как взаимосвязь дефицита тес-

тостерона у мужчин с компонентами метаболического синдрома подтверждена данными доказательной медицины [3].

Диагностика дефицита тестостерона обычно не вызывает затруднений. Гипогонадизм у мужчин (дефицит тестостерона) – это патологическое состояние, характеризующееся функциональной недостаточностью яичек, сопровождающейся снижением уровня общего тестостерона крови (менее 12 нмоль/л) и/или свободного тестостерона (менее 250 пмоль/л) в сочетании с характерными клиническими проявлениями. Среди них можно выделить хроническую усталость, раздражительность, нарушения сна, депрессию, снижение «жизненного тонуса», нарушения мочеиспускания, снижение либидо и, наконец, эректильную дисфункцию и многое другое, что принято называть психосоциальным дискомфортом. Эти симптомы, по нашему мнению, имеют большее значение, чем определяемый в лабораториях уровень общего тестостерона в сыворотке крови. Это связано с тем, что мужчины не подлежат «стандартизации», поскольку нормальный уровень тестостерона для каждого уникален, обусловлен его конституцией и генетикой. Определять его целесообразно в возрасте 20–21 года.

Дефицит тестостерона может быть обусловлен врожденными или приобретенными заболеваниями собственно яичек, а также нарушением выработки гонадотропных гормонов гипоталамуса и гипофиза. Кроме того, существует неизбежный возрастной гипогонадизм, или андрогенный дефицит, вследствие тяжелых соматических заболеваний. Часто дефицит тестостерона (гипогонадизм) выявляется у мужчин с ожирением и другими проявлениями метаболического синдрома.

Очевидно, что при диагностированном дефиците тестостерона (гипогонадизме) необходимо начинать лечение, целью которого должна быть нормализация

NB

Применение препарата Андрогель

- ✓ Рекомендованная суточная доза составляет 5 г геля (50 мг тестостерона). Дневная доза может корректироваться врачом в зависимости от клинических и лабораторных показателей, но не должна превышать 10 г/сут.
- ✓ Гель наносится однократно, предпочтительно в утренние часы на чистую, сухую, неповрежденную кожу плеч и/или живота. Не следует наносить гель на область грудных желез и гениталий, так как высокое содержание этилового спирта в препарате может вызвать местное раздражение.
- ✓ После вскрытия пакетика необходимо немедленно нанести на кожу все его содержимое и распределить тонким слоем. Втирать его в кожу не обязательно. Следует дать гелю высохнуть в течение, по крайней мере, 3–5 мин.



уровня тестостерона в организме в пределах физиологических значений. Для достижения компенсации гипогонадизма необходимо использовать либо препараты экзогенного тестостерона, либо стимуляторы его синтеза в яичках. В таблице 2 представлены препараты тестостерона, применяемые для коррекции андрогенного дефицита в России.

Тестостерон в таблетках (Андриол), как правило, обладает достаточно мягким и слабым действием в отношении проявлений андрогенного дефицита, требует многократного приема в течение суток, связанного с приемом пищи, что затрудняет подбор дозы. В этой связи таблетированные препараты тестостерона применяются достаточно редко, тем не менее таблетки могут оказаться препаратом выбора для тех пациентов, у которых проявления дефицита тестостерона выражены очень

Таблица 2. Препараты, используемые для лечения андрогенного дефицита

Форма	МНН	Торговое название	Дозировка
Инъекционная	Смесь эфиров тестостерона (тестостерона пропионат, тестостерона фенилпропионат, тестостерона изокапроат, тестостерона деканоат)	Сустанон 250 Омнадрен 250	250 мг каждые 2–3 недели, в/м
	Тестостерона ундеканат	Небидо	1000 мг каждые 10–14 недель, в/м
Пероральная	Тестостерона ундеканат	Андриол	120–200 мг ежедневно
Трансдермальная	Тестостерон	Андрогель	50–100 мг ежедневно

слабо и для которых «лекарства в таблетках» являются психологически наиболее приемлемой формой лечения.

Масляные внутримышечные инъекции растворов тестостерона являются достаточно широко применяемым эффективным методом лечения недостаточности тестостерона. Инъекции произ-

водятся, в зависимости от препарата, 1 раз в 2–3 недели (Сустанон, Омнадрен) или 1 раз в 6–14 недель (Небидо) и обеспечивают прогнозируемую компенсацию андрогенного дефицита при правильно подобранном интервале между инъекциями. Эффективность этой терапии близка к идеальной и позволяет компенсировать

Андрогель
тестостерон, 1%

Стоит быть мужчиной!

Контролируемая терапия дефицита тестостерона



BESINS
HEALTHCARE
Innovating for Well-being

Россия, 123557, г. Москва,
Средний Тишинский пер., д. 28.
Тел.: (495) 980 10 67; факс: (495) 980 10 68



и клинические проявления гипогонадизма, и симптомы метаболического синдрома в целом, что продемонстрировано во многих клинических исследованиях. Эффективность терапии андрогенами у пациентов с гипогонадизмом в отношении профилактики и лечения метаболического синдрома была подтверждена в проведенном нами двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании Moscow Study.

При внутримышечном введении растворов тестостерона создается депо, из которого действующее вещество высвобождается в кровеносное русло. Достоинством этих препаратов является длительность терапевтического действия. Однако у некоторых пациентов могут отмечаться резкие изменения в уровне тестостерона, зачастую ощущаемые самим пациентом в виде подъемов и снижения либидо, улучшения/ухудшения общего самочувствия, эмоционального статуса, а также изменяться показатели гематокрита, поэтому при применении внутримышечных инъекций тестостерона необходим особо тщательный контроль со стороны врача.

Этих недостатков лишена трансдермальная форма препарата тес-

тостерона (в России – Андрогель). Гель наносится на кожу живота (можно на кожу плеча, предплечья) 1 раз в сутки. Преимуществами геля являются отсутствие болезненных инъекций, легкость и удобство его применения, возможность проводить лечение самостоятельно в домашних условиях. Трансдермальный (чрескожный) путь введения тестостерона позволяет избежать его первичного метаболизма в печени и инактивации, как это происходит при применении пероральных андрогенных препаратов, а также позволяет имитировать циркадные (суточные) ритмы высвобождения физиологического тестостерона. К тому же терапия с использованием геля в случае необходимости можно легко прервать. Существенными преимуществами заместительной терапии Андрогелем являются отсутствие риска превышения физиологических уровней тестостерона (супрафизиологических пиков) на фоне терапии и повышения гематокрита, стабильный уровень тестостерона (отсутствие периодов гипогонадизма, возможных при использовании инъекционных форм в случае неправильно подобранного ин-

тервала между инъекциями), минимальное влияние на секрецию гонадотропинов и, возможно, местное липолитическое действие. Не случайно, согласно рекомендациям Международного общества по изучению здоровья пожилых мужчин (International Society for the Study of the Aging Male, ISSAM), а также Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU) [3], препараты тестостерона короткого (24 ч) действия (к которым относится тестостерон в виде геля) рекомендуются в качестве препаратов выбора для начала заместительной терапии тестостероном.

Заключение

Следует отметить, что все препараты тестостерона, используемые сегодня, эффективны в достижении своей основной цели – устранения симптомов дефицита тестостерона – и безопасны в применении. Важно индивидуально подходить к назначению заместительной андрогенной терапии, учитывая преимущества и недостатки современных препаратов тестостерона, а также основываясь на пожеланиях пациента. ☺

Литература

1. Розен В.Б. Основы эндокринологии. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Изд. МГУ: Медицина, 1994. С. 40–93.
2. Guidelines on Male Hypogonadism. EAU, 2012.
3. Corona G., Monami M., Rastrelli G. et al. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study // J. Sex. Med. 2011. Vol. 8. № 1. P. 272–283.

The “healthy quartet” versus the “deadly quartet”. Part two: androgen deficiency – strategies of hormone replacement therapy

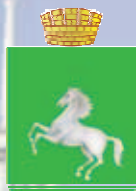
L.O. Vorslov, Yu.A. Tishova, S.Yu. Kalinchenko

Peoples' Friendship University of Russia, Department of Endocrinology, Postgraduate Medical Education Faculty

Contact person: Yuliya Aleksandrovna Tishova, tishova@proandro.ru

In patients with the most common ‘civilization diseases’ (obesity, atherosclerosis, hypertension and type II diabetes) pathogenetic metabolic therapy is recommended accounting for cell ageing mechanisms. Classification of hormones is presented; current concepts of hormonal effects are summarized with special interest to sex hormones, particularly testosterone, in men. Pathogenesis of male hypogonadism and methods of treatment for androgen deficiency are discussed. Strategies of hormone replacement therapy with due regard to advantages and limitations of the available testosterone preparations are analyzed.

Key words: “healthy quartet”, metabolic syndrome, hypogonadism, testosterone gel, Androgel



Департамент здравоохранения Томской области

Кафедра урологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Томское региональное отделение Российского общества урологов

II Конгресс урологов Сибири

Томск
25-26 апреля 2013 г.

г.Томск, «Театр юного зрителя», пер. Нахановича, 4.

Основные темы конгресса:

- Организационные вопросы урологии
- Мочекаменная болезнь
- ДГПЖ
- Воспалительные заболевания
- Урогинекология
- Детская урология-андрология
- Репродуктология
- Нейроурология
- Сексология
- Онкоурология

В работе конференции примут участие ведущие специалисты в области урологии Сибирского Федерального округа и европейской части Российской Федерации. Во время работы конгресса планируется проведение пленарных, сателлитных заседаний, конкурса молодых ученых и медицинской выставки.

Организационный взнос за участие в конференции составляет 1500 рублей.

Студенты, интерны, ординаторы и члены Томского регионального отделения РОУ – освобождаются от уплаты оргвзноса при предоставлении соответствующего документа.

Будет издан сборник трудов конференции. Доклады ведущих специалистов публикуются полностью. Тезисы принимаются **до 4 марта 2013 г. по e-mail: vsbosh@mail.ru.**

АДРЕС И КОНТАКТНЫЕ ЛИЦА ОРГКОМИТЕТА:

Гудков Александр Владимирович т/ф 8 (3822) 419851, e-mail: avgudkov51@yandex.ru

Бощенко Вячеслав Семенович т.р. (3822) 417578, моб. 89234261777, e-mail: vsbosh@mail.ru

Царева Анна Викторовна моб.89138554870, e-mail: docann81@mail.ru

По вопросам размещения стендов, оплаты участия, питания, банкета, бронирования гостиниц, авиа и железнодорожных билетов, организации трансфера просьба обращаться к техническому организатору и партнеру конгресса:

Филиал ЗАО «Нико Тур» в г. Новосибирск

Контактное лицо: Кундик Екатерина, тел. (383) 249-40-25, e-mail: kundik@nicko.ru



Перспективы лекарственной фитотерапии в комплексном лечении гипогонадизма и эректильной дисфункции

Г.А. Восканян, А.З. Винаров

Адрес для переписки: Георгий Альбертович Восканян, albert.voskanyan@gmail.com

В статье рассматривается одна из наиболее актуальных андрологических проблем – мужской гипогонадизм. Анализируются причины и клинические проявления пониженной выработки андрогенов. Отмечается, что лечение гипогонадизма и связанных с ним нарушений должно быть комплексным и направленным на восстановление физиологического уровня тестостерона и устранение симптомов андрогенного дефицита. Обсуждаются перспективы назначения фитопрепаратов, комплексно воздействующих на мужскую репродуктивную функцию.

Ключевые слова: гипогонадизм, эректильная дисфункция, заместительная гормональная терапия, фитотерапия

Мужской гипогонадизм – клиничко-биохимический симптомокомплекс, ассоциированный с дефицитом андрогенов, вызывающий дисфункцию многих органов и систем и снижающий качество жизни мужчины [1], – по-прежнему остается одной из центральных проблем в клинической практике андрологов, эндокринологов и репродуктологов во всем мире. Распространенность данного симптомокомплекса у мужчин в средней возрастной группе, по

данным крупных популяционных исследований [2, 3], достигает 6%, при этом его доля увеличивается в старших возрастных группах. Этот показатель остается постоянным, несмотря на значительный разброс клинических проявлений гипогонадизма и его последствий для здоровья мужчины в зависимости от конкретной нозологической формы, в рамках которой он развивается, времени клинической манифестации и степени андрогенного дефицита.

Патогенез гипогонадизма

Ежегодно уровень циркулирующего тестостерона в организме мужчины снижается на 0,5–2%, при этом гипогонадизм значительно чаще проявляется у мужчин, страдающих сопутствующими заболеваниями (метаболическим синдромом, сахарным диабетом, почечной недостаточностью, хронической обструктивной болезнью легких, коллагенозами и др.).

Полисистемность проявлений гипогонадизма связана с ключевой ролью андрогенов в функционировании различных органов и систем мужского организма, которая меняется с возрастом и обуславливает полиморфизм клинической картины синдрома. Различные фракции андрогенов, среди которых выделяют тестостерон, дигидротестостерон, дегидроэпиандростерон и др., реализуют свое действие на мужской организм еще с 7–12-й недели гестации, когда гонады плода дифференцируются в яички за счет активации экспрессии определяющего пол Y-гена (SRY) и начинают продуцировать тестостерон и антимюллеровский гормон. Их



действие во внутриутробном периоде вызывает трансформацию вольфовых протоков в придатки яичек, семявыносящие протоки и семенные пузырьки, подавление развития мюллеровых протоков и пролиферацию клеток герминогенного эпителия яичка [4]. Формирование предстательной железы и наружных половых органов мужчины (полового члена и мошонки) также зависит от внутриутробного уровня тестостерона, который за счет наличия фермента 5-альфа-редуктазы превращается в этих органах в более активный метаболит дигидротестостерон, обладающий в несколько десятков раз большей аффинностью к андрогенным рецепторам.

На протяжении всей жизни мужчины выработка наибольшего количества андрогенов (главным образом тестостерона) происходит в яичках за счет секреторной активности клеток Лейдига, которая стимулируется лютеотропным гормоном (ЛГ) гипофиза. В течение нескольких месяцев после рождения концентрация ЛГ в сыворотке крови мальчика соответствует таковой у взрослых мужчин. В этой связи сывороточный уровень тестостерона колеблется, достигая пика 350 нг/дл в возрасте трех месяцев, а затем, вследствие подавления секреции ЛГ, снижается и остается в пределах базальных значений (10–30 нг/дл) до наступления пубертата [5].

В период полового созревания после активации выработки гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) гипофизом происходит активация секреторных клеток гипофиза, что ведет к повышению уровней обоих гонадотропинов – фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), стимулирующего сперматогенез в зародышевом эпителии яичка, и ЛГ, стимулирующего андрогенпродуцирующую функцию клеток Лейдига. Возникающее в период пубертата повышение концентрации циркулирующего тестикулярного тестостерона в крови (в отличие

от надпочечниковых андрогенов, секреция которых не зависит от гипофиза и обеспечивает не более 5% общего количества гормонов с андрогенной активностью) приводит к развитию вторичных половых признаков: увеличению яичек, полового члена, вирилизации скелета, изменению голоса, увеличению мышечной массы, росту волос в андрогензависимых зонах и активации секреции андрогензависимых желез. Выработка ГнРГ и гонадотропинов у мужчин с пубертата и до конца жизни носит постоянный характер и контролируется механизмом отрицательной обратной связи за счет ингибирующего действия тестостерона на гипофиз и гипоталамус и подавления секреции гонадотропинов в гипофизе вследствие эффектов ингибина В, вырабатываемого клетками Сертоли.

После завершения вирилизации в период пубертата в организме взрослого мужчины андрогены продолжают оказывать свои полисистемные эффекты, реализуемые за счет взаимодействия с андрогенными рецепторами, имеющимися во многих органах и активирующими экспрессию определенных генов и метаболические сдвиги. Андрогены играют важную роль в поддержании либидо, эректильной функции, анаболических процессов в мышечной ткани и минерализации костей скелета, ментальной и физической работоспособности, психических процессов, а также реализации репродуктивной активности гонад.

Сложный механизм сперматогенеза, индуцируемый ФСГ, требует наличия высоких интратестикулярных концентраций тестостерона. Ткани яичка не экспрессируют 5-альфа-редуктазу, поэтому не содержат более активного дигидротестостерона. Однако уровень тестостерона в яичке в 25–100 раз превышает таковой в сыворотке. Это является одним из необходимых условий поддержания нормального сперматогенеза и предотвращения апоптоза

клеток герминогенного эпителия, что было неоднократно показано на животных моделях [6]. Механизм действия тестостерона на сперматогенез изучен не до конца, однако полагают, что его эффект реализуется не за счет прямого воздействия на клетки сперматогенеза, а путем взаимодействия с рецепторами сустеноцитов (клеток Сертоли), которые под воздействием тестостерона вырабатывают необходимые для сперматогенеза паракринные факторы. Было много раз продемонстрировано, что угнетение гонадотропной функции гипофиза со снижением ФСГ и ЛГ, а также снижение концентрации интратестикулярного тестостерона ведут к подавлению сперматогенеза и остановке мейозов герминогенного эпителия вплоть до стадии сперматид.

Классификация гипогонадизма

Вследствие сложной регуляции механизма выработки андрогенов яичками и полисистемности действия тестостерона клиническая картина андрогенного дефицита отличается значительным качественным и количественным полиморфизмом. Существует множество классификаций гипогонадизма, основанных на принадлежности синдрома к определенным нозологическим формам, выраженности и компенсированности проявлений, времени манифестации и других критериях. Однако, согласно Рекомендациям Европейской ассоциации урологов [7], наибольшую клиническую эффективность имеет классификация форм гипогонадизма в зависимости от уровня, на котором происходит нарушение физиологической гормональной регуляции.

Первичный гипогонадизм является следствием недостаточной выработки (или отсутствия выработки) тестостерона клетками Лейдига, что приводит к снижению уровня циркулирующего тестостерона и повышению уровня гонадотропинов (вследствие чего данная форма также

урология



называется гипергонадотропной). Недостаточность функции клеток Лейдига может сочетаться с первичным нарушением сперматогенеза или – в редких случаях – быть изолированной. Наиболее частыми причинами первичного гипогонадизма являются синдром Клайнфельтера с кариотипом 47XXY (частота встречаемости 0,2% среди мужского населения), последствия перенесенных травм яичка, хирургических вмешательств, воспалительных процессов (хотя при последних интерстициальная ткань тестикул, как правило, повреждается в меньшей степени, чем сперматогенный эпителий), крипторхизм и злокачественные опухоли яичка, которые являются наиболее частым видом злокачественных опухолей у молодых мужчин. Реже недостаточность эндокринной функции яичек ассоциирована с приемом некоторых медикаментов, воздействием токсичных факторов физической и химической природы, генетическими абберациями нормального 46XY-кариотипа с дефектами ферментов, участвующих в биосинтезе андрогенов, мужским кариотипом 46XX, при котором мужской фенотип сохраняется за счет транслокации фрагмента Y-хромосомы на отцовскую X-хромосому, дисплазией либо аплазией гонад вследствие внутриутробного перекрута, синдромом Нунан (1:8000) и изолированной гипоплазией клеток Лейдига (1:20000) [8]. Гипергонадотропный гипогонадизм, ассоциированный с нарушениями качества спермы, имеет сомнительный прогноз в плане реализации репродуктивной функции мужчины, однако андрогенный дефицит может быть восполнен за счет проведения заместительной терапии. Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм обусловлен дефицитом гонадотропной функции гипофиза и/или снижением выработки ГнРГ гипоталамусом. Диагностика данной формы гипогонадизма имеет

важное клиническое значение, так как заместительная терапия гонадотропинами в большинстве случаев позволяет добиться восстановления сперматогенеза и нормализации андрогенного статуса. Чаще всего гипогонадотропный гипогонадизм встречается в рамках различных вариантов гиперпролактинемии, при изолированной гонадотропной недостаточности гипофиза и синдроме Кальмана. Гиперпролактинемия, одно из наиболее распространенных нарушений эндокринной репродуктивной функции у молодых мужчин, как правило, связана с наличием микро- либо макроаденомы гипофиза либо лекарственной терапией антагонистами дофамина (например, нейролептиками), реже – с хронической почечной недостаточностью или гипотиреозом, сопровождающимся повышенной выработкой тиреотропного гормона. Несмотря на то что действие пролактина на мужскую половую систему не до конца изучено (установлено его влияние на регуляцию рефрактерной фазы полового цикла, сокращение гладкой мускулатуры семявыносящих протоков и семенных пузырьков), считается, что гиперпролактинемия приводит к нарушению ритма секреции ГнРГ и последующему снижению выработки обоих гонадотропинов, нарушению сперматогенеза и андрогенному дефициту. При синдроме Кальмана (частота 1:10000) и изолированной гонадотропной недостаточности гипофиза имеется врожденное нарушение секреции ГнРГ, то же самое происходит при более редких генетически детерминированных заболеваниях – синдроме Прадера – Вилли и врожденной гипоплазии коры надпочечников в сочетании с гипогонадотропным гипогонадизмом (X-сцепленная рецессивная патология). Снижение уровня гонадотропинов без нарушения секреции ГнРГ возможно при пангипопитуитаризме вследствие травм гипофиза, хирургических вме-

шательств, действия ионизирующего излучения и гемохроматоза. Изолированный дефицит секреции ЛГ, приводящий к подавлению функции клеток Лейдига и гипогонадизму, наблюдается при синдроме Паскуалини (синдромом фертильных евнухов) [9, 10]. Вторичный гипогонадизм, связанный с генетическими нарушениями, диагностируется, как правило, при задержке пубертата.

Вследствие наибольшей распространенности, а также отличий методов диагностики и лечения в отдельную форму в последние годы все чаще выделяют возрастную гипогонадизм [11]. Возрастная гипогонадизм возникает в результате комбинированной недостаточности гонадотропной функции гипофиза и андрогенпродуцирующей функции гонад, что, как правило, в меньшей степени приводит к нарушениям сперматогенеза и в большей степени – к развитию клинической картины андрогенного дефицита. В отличие от врожденных форм, проявления гипогонадизма у мужчин с исходно нормальным уровнем тестостерона значительно менее выражены, зачастую компенсированы и не всегда могут быть четко дифференцированы от последствий физиологического снижения уровня тестостерона с возрастом. Причины снижения уровня тестостерона с возрастом не до конца изучены, однако полагают, что они могут быть связаны с ишемией и фиброзом интерстициальной ткани яичка вследствие прогрессирующих с течением времени нарушений микроциркуляции [12]. Эта гипотеза подтверждается значительно большей встречаемостью гипогонадизма у больных с заболеванием, вызывающим усугубление микроциркуляторных расстройств, – сахарным диабетом. В этой группе больных частота биохимически регистрируемого андрогенного дефицита составляет до 20–25% [13], манифестация клинической картины развивается постепенно и во



многих наблюдениях ограничивается нарушениями со стороны сексуальной сферы. Кроме того, в патогенезе возрастного гипогонадизма может иметь значение возникающее после 35 лет повышение уровня в крови глобулина, связывающего половые стероиды, – транспортного белка, связывающего большую часть циркулирующих андрогенов и тем самым уменьшающего концентрацию свободного, биологически активного тестостерона.

В отличие от задержки пубертата, гипотрофичных гонад, недостаточного оволосения и отсутствия вирилизации скелета, высокого «евнухоидного» голоса, отсутствия закрытых хрящевых зон роста трубчатых костей, характерных для врожденных форм гипогонадизма, при возрастном гипогонадизме изменения исходно нормально андрогенного статуса развиваются постепенно и чаще всего включают следующую триаду симптомов: снижение либидо и сексуальной активности, эректильную дисфункцию и вегетативные сосудистые дистонии по типу «приливов» [14]. Реже встречаются более выраженные проявления андрогенного дефицита, такие как гинекомастия, уменьшение мышечной массы и мышечной силы, висцеральное ожирение и метаболический синдром, лабильность настроения, снижение физической и умственной работоспособности, нарушения сна, снижение минеральной плотности костной ткани. Инсулинорезистентность, сахарный диабет второго типа и метаболический синдром ассоциированы с андрогенным дефицитом, однако патогенетические механизмы этой связи не до конца ясны.

Диагностика гипогонадизма

При анализе субъективных жалоб необходимо тщательное изучение имеющихся нарушений сексуальной функции с использованием опросников, которое может заставить врача предпо-

ложить наличие иных причин эректильной дисфункции еще до этапа лабораторной диагностики. Симптомы, характерные для истинного возрастного гипогонадизма, носят постоянный характер и снижают качество жизни мужчины [15], поэтому пациентам с симптомами, заставляющими врача заподозрить андрогенный дефицит, следует рекомендовать определение уровня сывороточного тестостерона. Забор крови для диагностики следует производить в утреннее время, когда имеет место физиологический максимум секреции гормона, и с целью более достоверной оценки наличия дефицита помимо общего тестостерона необходимо определять уровень свободного тестостерона и глобулина, связывающего половые стероиды [14]. Референсные значения нормальных уровней в зависимости от возраста долгое время оставались предметом дискуссий, однако с 2011 г. Европейская ассоциация урологов рекомендует ориентироваться на результаты крупного популяционного исследования S. Bhasin и соавт. [16], согласно которому пороговое значение уровней общего и свободного тестостерона, соответствующих 2,5-му перцентилю, составляет 12,1 нмоль/л и 243 пмоль/л соответственно у молодых мужчин. Тем не менее для пациентов в возрасте после 40 лет пороговые уровни для диагностики гипогонадизма различаются в зависимости от доминирующего клинического симптома. О снижении либидо свидетельствует уровень тестостерона 8 нмоль/л, об эректильной дисфункции – 8,5 нмоль/л, уменьшении частоты спонтанных утренних эрекции – 11 нмоль/л, о снижении физической работоспособности – 13 нмоль/л [17]. Снижение концентрации общего тестостерона ниже 8 нмоль/л говорит о наличии клинически значимого гипогонадизма. При получении пороговых либо подпороговых значений может быть показана повторная диагностика.

Райлис® содержит пять биологически активных растительных компонентов, способствующих нормализации эректильной функции, а также благоприятно воздействующих на продукцию эндогенного тестостерона, фертильность, физическую и умственную работоспособность.

Лечение гипогонадизма

Лечение гипогонадизма и связанных с ним нарушений должно быть комплексным. Конечной целью лечения является восстановление физиологического уровня тестостерона и устранение симптомов андрогенного дефицита. Этиотропное лечение возможно в редких случаях (например, при опухолях яичка и крипторхизме) и не всегда приводит к восстановлению андрогенпродуцирующей функции яичек и фертильности. Патогенетическое лечение возможно при некоторых формах вторичного гипогонадизма: так, при гиперпролактинемии хирургическое лечение или медикаментозная компенсация гормональной активности пролактиномы агонистами дофамина нередко приводит к нормализации сперматогенеза и повышению уровня тестостерона с восстановлением либидо и эректильной функции. При вторичном гипогонадизме, связанном с идиопатической недостаточностью гонадотропной функции (например, в рамках генетических синдромов), первой линией терапии является заместительная гормональная терапия (ЗГТ) тестостероном, которая приводит к быстрой компенсации андрогенного дефицита и одновременно еще большему подавлению уровня эндогенных гонадотропинов и сперматогенеза. Именно поэтому одним из вариантов терапии можно назвать назначение экзогенных



гонадотропинов. Такое лечение показано, если пациент помимо компенсации андрогенного дефицита заинтересован в сохранении фертильности. Стимуляция клеток Лейдига может быть достигнута назначением хорионического гонадотропина (ХГ) в дозе 1500–5000 МЕД путем внутримышечного или подкожного введения два раза в неделю, которое с целью стимуляции сперматогенеза комбинируется с терапией ФСГ в дозе 150 МЕД три раза в неделю [7]. Назначение ХГ для данной группы больных связано с большими финансовыми затратами, чем заместительная терапия тестостероном. Долговременные побочные эффекты терапии ХГ не изучались, поэтому лечение следует ограничивать небольшими периодами времени, когда сохранение фертильности имеет ключевое значение для больного. Основным методом лечения гипогонадизма, в том числе возрастного, остается заместительная терапия препаратами тестостерона. Во многих крупных рандомизированных исследованиях было показано, что нормализация сыровоточных уровней тестостерона у мужчин с гипогонадизмом ведет к постепенному исчезновению большинства симптомов андрогенного дефицита. В исследовании G. Moop и соавт. [18] в период 6 недель после начала заместительной терапии у включенных пациентов констатировано значительное увеличение международного индекса эректильной функции в разделах, касающихся либидо, удовлетворенности половой жизнью и удовлетворенности уровнем эрекции. Более того, сообщается о положительном эффекте ЗГТ у мужчин с гипогонадизмом, имеющих сопутствующий веноокклюзивный компонент эректильной дисфункции [19]. Депрессивная психическая симптоматика также достоверно уменьшалась по результатам рандомизированного исследования E.J. Giltay и соавт. [20]. Помимо благоприятного воздействия на качество жизни, крайне важны-

ми являются доказательства положительного влияния заместительной терапии тестостероном на метаболический статус. Так, кроме улучшения сексуальной функции, продемонстрирован положительный эффект лечения в отношении нормализации гликемии, уменьшения инсулинорезистентности и улучшения липидного профиля у больных с сахарным диабетом 2 типа [21], что приводит к значимому снижению ассоциированных с патологическим метаболизмом сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, заместительная терапия ассоциирована с достоверным улучшением антропометрических показателей, таких как индекс массы тела, уменьшение окружности талии, увеличение мышечной массы [22], максимальной силы мышечного сокращения и объема четырехглавой мышцы бедра [23]. Снижение массы жировой ткани при терапии тестостероном приводит к уменьшению ароматизации андрогенов в эстрогены и таким образом способствует усилению биологической активности тестостерона, сниженной при наличии ожирения, инсулинорезистентности той или иной степени и метаболического синдрома. Нельзя не отметить, что ЗГТ также положительно влияет на состояние скелета: в крупном метаанализе A.M. Isidori и соавт. [24] констатировано значительное улучшение показателей минеральной плотности костной ткани и снижение уровней биохимических маркеров костной резорбции.

Тестостерон доступен в различных формах, включая пероральную (тестостерона ундеканоат), внутримышечную (тестостерона ундеканоат, тестостерона ципионат, тестостерона энантат), трансдермальные формы (гели, пластыри) и подкожные депо-импланты. Препараты различаются фармакокинетическими особенностями (скоростью развития и длительностью эффекта, стабильностью уровней сыровоточного тестостерона на фоне

терапии), а также выраженностью местных побочных реакций. Рекомендуется начинать лечение с форм с небольшой продолжительностью действия для своевременной диагностики системных побочных реакций и обеспечения возможности быстрой отмены лечения. Перед назначением гормональной терапии следует подробно проинформировать пациента о возможных нежелательных реакциях и тщательно исключить противопоказания к заместительной гормональной терапии. Одним из противопоказаний терапии является желание пациента сохранить фертильность, которое встречается не так часто среди больных старшей возрастной группы. Назначение экзогенного тестостерона по механизму отрицательной обратной связи тормозит секрецию ГнРГ, ФСГ и ЛГ, что приводит к подавлению сперматогенеза. Как было сказано выше, таким больным в качестве варианта терапии могут быть предложены короткие курсы хорионического гонадотропина, однако достаточные данные о безопасности подобного лечебного подхода отсутствуют.

Пролиферативный эффект стимуляции андрогенных рецепторов в некоторых органах и системах долгое время заставлял принимать во внимание возможность развития гормонально зависимых злокачественных опухолей. Одним из прямых противопоказаний к заместительной терапии тестостероном является наличие в анамнезе рака молочной железы, редкой злокачественной опухоли, частота которой, тем не менее, повышена у больных с синдромом Клайнфельтера и исходной гинекомастией. В некоторых исследованиях с небольшим количеством наблюдений [25] показана связь между терапией тестостероном и повышением риска развития рака молочной железы, однако достоверных доказательств данной корреляции не получено. Гормонально зависимая природа рака предстательной железы также являлась аргумен-



том против инициации терапии тестостероном у мужчин после 50 лет, однако, несмотря на исходно меньшую встречаемость рака простаты у больных с гипогонадизмом, обнаруживаемые у этой группы больных опухоли обычно являются более злокачественными, учитывая сумму баллов по шкале Глисона. Имеющиеся на сегодняшний день данные рандомизированных контролируемых исследований показывают, что заместительная терапия тестостероном не приводит к изменениям гистологической структуры предстательной железы, значительному повышению интрапростатических уровней тестостерона и дигидротестостерона и в конечном счете не способствует последующему увеличению риска развития рака предстательной железы [26]. Тем не менее данные долговременных проспективных исследований отсутствуют, поэтому у пациентов без подозрения на рак предстательной железы после инициации заместительной гормональной терапии рекомендуется более тщательный скрининг для ранней диагностики опухоли в случае ее возникновения. Одним из противопоказаний к началу терапии является уровень ПСА в серой зоне (4–10 нг/мл), даже при наличии отрицательных результатов биопсии простаты. Спорным остается вопрос о назначении тестостерона при гипогонадизме у пациентов с раком простаты в анамнезе, без признаков активного заболевания, так как данные о безопасности лечения в этой группе пациентов недостаточно убедительны. При наличии благоприятных прогностических признаков до радикального лечения (уровень ПСА менее 10, сумма Глисона менее 8, локализованная опухоль pT1-pT2) вопрос о назначении терапии может быть рассмотрен с осторожностью не ранее чем через год отсутствия признаков рецидива болезни и при условии обеспечения тщательного мониторинга на предмет возникновения будущих рецидивов [7].

Частым побочным эффектом терапии тестостероном является стимуляция эритропоэза, приводящая к увеличению количества эритроцитов и повышению гематокрита. Именно поэтому рекомендуется контроль гематологических параметров до начала лечения и в течение всего курса [11]. Биологическое действие тестостерона не оказывает самостоятельного отрицательного влияния на развитие сердечно-сосудистой патологии, однако больные с исходно имеющимся эритроцитозом и застойной сердечной недостаточностью (III–IV классы по классификации сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации кардиологов – New York Heart Association, NYHA) имеют крайне высокий риск декомпенсации и тромботических осложнений, в связи с чем терапия для этих групп пациентов не может быть назначена до компенсации основного заболевания.

Возможности фитопрепаратов в терапии гипогонадизма

Большое количество пациентов с пограничными формами гипогонадизма (уровень тестостерона на нижней границе нормы), значительное повышение риска развития частоты метаболического синдрома в популяции на фоне терапии тестостероном, противопоказания и побочные эффекты препаратов тестостерона, а также достаточно высокая стоимость заместительной терапии делают актуальным вопрос о поиске альтернативных методов лечения гипогонадизма. Особенно это важно для тех больных, у которых метаболические нарушения могут быть компенсированы другими методами, а степень выраженности сексуальных нарушений и снижения качества жизни остается небольшой и/или этиология сексуальной дисфункции имеет смешанный характер. При условии компенсации метаболических нарушений в качестве альтернативы может быть предложена терапия ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа, которые, однако, также

Райлис® показан в составе комплексного лечения эректильной дисфункции легкой и средней степени, в том числе вследствие гипогонадизма, а также в качестве общетонизирующего средства при реконвалесценции после соматических и инфекционных заболеваний.

имеют побочные эффекты и противопоказания. Перспективной представляется возможность применения различных фитопрепаратов, оказывающих комплексное воздействие на мужскую репродуктивную функцию.

Одним из таких препаратов является Райлис®, который имеет статус лекарственного средства. Райлис® производится из очищенных натуральных стандартизованных фитопрепаратов на сертифицированной по стандартам GMP немецкой производственной площадке “Advance Pharma GmbH”. Райлис® – это сложный фитопрепарат, он содержит пять биологически активных растительных компонентов, способствующих нормализации эректильной функции, а также благоприятно воздействующих на продукцию эндогенного тестостерона, фертильность, физическую и умственную работоспособность. Женьшень, издавна применяемый в традиционной китайской медицине для стимуляции работоспособности и лечения полового бессилия, в ряде исследований продемонстрировал эффективность в лечении пациентов с эректильной дисфункцией [28, 29]. Кроме того, было показано, что прием женьшеня способен повышать сывороточную концентрацию тестостерона [30]. Родственное растение, женьшень ложный, экстракт которого также входит в состав препарата Райлис®, улучшает качество спермы [31] и обладает способностью подавлять рост клеток злокачественных опухолей простаты [32]. Кодонopsis



мелковолосистый и астрагал перепончатый обладают общетонизирующим эффектом и способствуют увеличению подвижности сперматозоидов [33]. Горянка, которая оказывает положительное влияние на сексуальную функцию за счет стимуляции чувствительных нервов полового члена, увеличения уровня тестостерона, рассматривается некоторыми авторами как альтернатива ингибиторам фосфодиэстеразы 5 типа [34]. Кроме того, горянка обладает общетонизирующим и антиканцерогенным свойствами [35]. На кафедре урологии МГМСУ в 2009 г. было проведено открытое несравнительное многоцентровое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Райлис® в терапии эректильной дисфункции легкой и средней степени тяжести [36]. Прием препарата был ассоциирован с положительной динамикой основных диагностических критериев и параметров эректильной функции (оценивалась по опроснику Международного индекса эректильной функции) по сравнению с исходными значениями.

В рамках последующих исследований на кафедре МГМСУ и многоцентровой наблюдательной программы «Марс» в 2010–2011 гг. на большем количестве больных было отмечено улучшение показателей эректильной функции и отсутствие влияния препарата на основные клинико-биохимические показатели. Это свидетельствует о хорошем профиле безопасности, избирательном действии препарата на половую функцию и имеет значение при лечении пациентов с эректильной дисфункцией при наличии сопутствующих заболеваний. Противопоказаниями к приему препарата, обусловленными фармакологической активностью входящих в его состав компонентов, являются, помимо повышенной индивидуальной чувствительности, некомпенсированная артериальная гипертензия, склонность к кровотечениям и судорожные состояния в анамнезе, а также анатомические деформации полового члена. Согласно результатам проведенных исследований, препарат рекомендуется к применению

в составе комплексного лечения эректильной дисфункции легкой и средней степени тяжести, в том числе вследствие гипогонадизма, для повышения работоспособности и в качестве общетонизирующего средства при реконвалесценции после соматических и инфекционных заболеваний. С целью более полного изучения эффективности и безопасности применения препарата Райлис® у различных групп больных проводятся дальнейшие проспективные исследования, включающие большие выборки больных. Комплексное воздействие компонентов препарата Райлис® на различные аспекты мужской половой функции – эрекцию, качество спермы и продукцию тестостерона – в сочетании с отсутствием значимых побочных эффектов и небольшим количеством противопоказаний, а также общетонизирующее действие и цитопротективный эффект открывают перспективы использования препарата в решении многообразной и сложной клинической проблемы гипогонадизма и эректильной дисфункции. ☺

Литература

1. *Andrology: male reproductive health and dysfunction*. 3rd ed. / Ed. by E. Nieschlag, H.M. Behre. Heidelberg: Springer, 2010. 629 p.
2. *Hall S.A., Esche G.R., Araujo A.B. et al.* Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 93. № 10. P. 3870–3877.
3. *Mulligan T., Frick M.F., Zuraw Q.C. et al.* Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study // *Int. J. Clin. Pract.* 2006. Vol. 60. № 7. P. 762–769.
4. *Parker K.L., Schimmer B.P., Schedl A.* Genes essential for early events in gonadal development // *Cell. Mol. Life Sci.* 1999. Vol. 55. № 6–7. P. 831–838.
5. *Brinkmann A.O.* Molecular basis of androgen insensitivity // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2001. Vol. 179. № 1–2. P. 105–109.
6. *McLachlan R.I., O'Donnell L., Meachem S.J. et al.* Hormonal regulation of spermatogenesis in primates and man: insights for development of the male hormonal contraceptive // *J. Androl.* 2002. Vol. 23. № 2. P. 149–162.
7. *Dohle G.R., Arver S., Bettocchi C. et al.* Guidelines on Male Hypogonadism. European Association of Urology, 2012 // www.uroweb.org/gls/pdf/16_Male_Hypogonadism_LR%20II.pdf
8. *Nieschlag E., Behre H.M., Wieacker P. et al.* Disorders at the testicular level // *Andrology: male reproductive health and dysfunction* / Ed. by E. Nieschlag, H.M. Behre, S. Nieschlag. 3rd ed. Berlin: Springer, 2010. P. 193–238.
9. *Behre H.M., Nieschlag E., Partsch C.J. et al.* Diseases of the hypothalamus and the pituitary gland // *Andrology: male reproductive health and dysfunction* / Ed. by E. Nieschlag, H.M. Behre, S. Nieschlag. 3rd ed. Berlin: Springer, 2010. P. 169–192.
10. *Pitteloud N., Durrani S., Raivio T., Sykiotis G.P.* Complex genetics in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism // *Front. Horm. Res.* 2010. Vol. 39. P. 142–153.
11. *Wang C., Nieschlag E., Swerdloff R. et al.* Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations // *Eur. Urol.* 2009. Vol. 55. № 1. P. 121–130.
12. *Male Reproductive Dysfunction, Pathophysiology and Treatment* / Ed. by F.R. Kandeel, R.S. Swerdloff, J.L. Pryor. London: Informa, 2007. P. 93–99.
13. *Сухих Г.Т., Божедомов В.А.* Мужское бесплодие: новейшее руководство для урологов и гинекологов. М.: Эксмо, 2009. С. 55–64.
14. *Hall S.A., Esche G.R., Araujo A.B. et al.* Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 93. № 10. P. 3870–3877.

Страсть длинною в жизнь!



Райлис®

ИННОВАЦИОННЫЙ
ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ
РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Изготовлен в Германии
www.railis.ru



- ▲ Стимулирует половое влечение
- ▲ Восстанавливает зречию
- ▲ Усиливает интенсивность оргазма

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

Свидетельство о государственной регистрации лекарственного средства №ЛСР-003507/08



15. Wu F.C., Tajar A., Beynon J.M. et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. № 2. P. 123–135.
16. Bhasin S., Pencina M., Jasuja G.K. et al. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. № 8. P. 2430–2439.
17. Vesper H.W., Bhasin S., Wang C. et al. Interlaboratory comparison study of serum total testosterone [corrected] measurements performed by mass spectrometry methods // *Steroids.* 2009. Vol. 74. № 6. P. 498–503.
18. 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.
19. Saad F., Aversa A., Isidori A.M. et al. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved // *Eur. J. Endocrinol.* 2011. Vol. 165. № 5. P. 675–685.
20. Giltay E.J., Tishova Y.A., Mskhalaya G.J. et al. Effects of testosterone supplementation on depressive symptoms and sexual dysfunction in men with metabolic syndrome // *J. Sex. Med.* 2010. Vol. 7. № 7. P. 2572–2782.
21. Kapoor D., Goodwin E., Channer K.S., Jones T.H. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes // *Eur. J. Endocrinol.* 2006. Vol. 154. № 6. P. 899–906.
22. Haider A., Gooren L.J., Padungton P., Saad F. Improvement of the metabolic syndrome and of nonalcoholic liver steatosis upon treatment of hypogonadal elderly men with parenteral testosterone undecanoate // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2010. Vol. 118. № 3. P. 167–171.
23. Storer T.W., Woodhouse L., Magliano L. et al. Changes in muscle mass, muscle strength and power but not physical function are related to testosterone dose in healthy older men // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2008. Vol. 56. № 11. P. 1991–1999.
24. Isidori A.M., Giannetta E., Greco E.A. et al. Effects of testosterone on body composition, body metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2005. Vol. 63. № 3. P. 280–293.
25. Medras M., Filus A., Jozkow P. et al. Breast cancer and long-term hormonal treatment of male hypogonadism // *Breast Cancer Res. Treat.* 2006. Vol. 96. № 3. P. 263–265.
26. Shabsigh R., Crawford E.D., Nehra A. et al. Testosterone therapy in hypogonadal men and potential prostate cancer risk: a systematic review // *Int. J. Impot. Res.* 2009. Vol. 21. № 1. P. 9–23.
27. Calof O.M., Singh A.B., Lee M.L. et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2005. Vol. 60. № 11. P. 1451–1457.
28. Hong B., Ji Y.H., Hong J.H. et al. A double-blind crossover study evaluating the efficacy of Korean red ginseng in patients with erectile dysfunction: a preliminary report // *J. Urol.* 2002. Vol. 208. № 5. P. 2070–2073.
29. Bahrke M.S., Morgan W.P. Evaluation of the ergogenic properties of ginseng // *Sports Med.* 1994. Vol. 18. № 4. P. 229–248.
30. Fahim M.S., Fahim Z., Harman J.M. et al. Effect of Panax ginseng on testosterone level and prostate in male rats // *Arch. Androl.* 1982. Vol. 8. № 4. P. 261–263.
31. Chen J., Xu M., Chen L. et al. Effect of Panax notoginseng saponins on sperm motility // *Phytomedicine.* 1998. Vol. 5. № 4. P. 289–292.
32. Shi L., Shi P. Experience in Treating Carcinomas with Traditional Chinese Medicine. Shandong: Shandong Science and Technology Press, 1992. 460 p.
33. Liu J., Liang P., Yin C. et al. Effects of several Chinese herbal aqueous extracts on human sperm motility in vitro // *Andrologia.* 2004. Vol. 36. № 2. P. 78–83.
34. Lamm S., Couzens G.S. Effect of horny goat weed herbal complex supplement on sexual satisfaction in healthy men and men treated with Viagra // www.thehormoneshop.com/hornygoatweed.htm #Effect.
35. Lin C.C., Ng L.T., Hsu F.F. et al. Cytotoxic effects of *Coptis chinensis* and *Epimedium sagittatum* extracts and their major constituents (berberine, coptisine and icariin) on hepatoma and leukaemia cell growth // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2004. Vol. 31. № 1–2. P. 65–69.
36. Отчет о проведении клинического исследования эффективности и безопасности препарата «Райлис» у пациентов с диагнозом «эректильная дисфункция» средней и легкой степени выраженности // www.railis.ru/content_ru/researches.

The role of phytotherapy in combination treatment of hypogonadism and erectile dysfunction

G.A. Voskanyan, A.Z. Vinarov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Research Institute of Uronephrology and Human Reproductive Health

Contact person: Georgy Albertovich Voskanyan, albert.voskanyan@gmail.com

Male hypogonadism is one of most actual problems of andrology. Causes and clinical symptoms of insufficient androgen production are analyzed. The author emphasize that treatment of hypogonadism and associated disorders should be complex and aimed at restoration of physiologic levels of testosterone and elimination of the symptoms of androgen deficiency. Multiple effects of phytotherapy on male reproductive function are discussed.

Key words: hypogonadism, erectile dysfunction, hormone replacement therapy, phytotherapy

IX конгресс «Мужское здоровье»

Санкт-Петербург, 1–3 июля 2013 года

Научная тематика конгресса:

1. Мужское здоровье и общество
2. Сложные случаи в урологии и андрологии: круглые столы
3. Заболевания органов половой системы у мужчин
4. Урогенитальная реконструкция: микрохирургические операции в андрологии
5. Современные аспекты коррекции симптомов нижних мочевых путей
6. Сексуальные расстройства у мужчин
7. Инновационные разработки и фундаментальные научные исследования в диагностике и лечении андрологических заболеваний
8. Семейное бесплодие
9. Современные аспекты диагностики и лечения заболеваний предстательной железы
10. Эндокринологические аспекты мужского здоровья: метаболические нарушения у мужчин, гипогонадизм, ЗГТ у мужчин, проблемы мужского климакса
11. Хроническая тазовая боль
12. Влияние заболеваний различных органов и систем на качество жизни мужчин: междисциплинарный подход
13. Профилактические аспекты мужского здоровья
14. Актуальные вопросы педиатрической андрологии

Во время работы конференции планируется проведение выставки и сателлитных симпозиумов фирм-спонсоров.
Взнос участника конгресса составляет **4000** рублей.

Место проведения: гостиница Холидей Инн Санкт-Петербург – Московские Ворота, г. Санкт-Петербург, Московский пр-т, 97 А

Срок подачи тезисов: до 15 мая 2013 года по e-mail: roo.rusmh@gmail.com, marina.lal@mail.ru

Тезисы, поступившие после 15 мая 2013 года, рассматриваться и публиковаться не будут!

Подробности на сайте: <http://www.rusmh.org>

Лучшие работы и доклады, представленные на конгрессе, отобранные Междисциплинарным советом, традиционно будут отмечены специальными премиями и дипломами.

**Предусматривается
проведение
торжественного
гала-банкета**

Технический организатор: 000 «Научно-методический организационный медицинский центр»

Координаты оргкомитета:

(499) 432-96-22 Лалабекова Марина Валерьевна –
исполнительный директор, e-mail: marina.lal@mail.ru

(499) 432-96-22 Охоботов Дмитрий Александрович –
ученый секретарь РОО «Мужское здоровье»,
e-mail: 14072003m@gmail.com

Актуальные вопросы этиологии, эпидемиологии и лечения острого и хронического бактериального простатита – новые данные на 2013 год

К.Л. Локшин

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

В обзоре анализируются результаты новейших зарубежных и отечественных клинических исследований (2010–2012), касающихся проблем бактериального простатита. Приводятся данные о возбудителях и особенностях клинического течения заболевания, эффективности антимикробных и небактериальных препаратов в терапии простатита. Изложены ключевые положения современных клинических рекомендаций Европейской ассоциации урологов по антибактериальной терапии простатита, базирующихся на исследованиях, проведенных до 2010 г. включительно. Даны рекомендуемые схемы лечения при остром бактериальном простатите, хроническом бактериальном простатите и воспалительном синдроме хронической тазовой боли.

Ключевые слова: острый простатит, хронический простатит, синдром хронической тазовой боли, фторхинолоны, левофлоксацин

Простатит – заболевание, которое характеризуется наличием клинических и/или лабораторных симптомов воспаления/инфекции предстательной железы, – является одним из наиболее частых урологических заболеваний у мужчин репродуктивного возраста. По различным данным, хроническим простатитом страдают от 8 до 35% мужчин в возрасте от 20 до 40 лет. Установ-

лено также, что у мужчин хронический бактериальный простатит в большинстве случаев является причиной рецидивирующих инфекций мочевых путей. Понятие «простатит» в настоящее время включает острый или хронический бактериальный простатит, а также синдром хронической тазовой боли, при котором современные методы диагностики не способны выявить инфекционного агента.

Патогенез простатита

Основные возбудители простатита представлены в таблице 1 [1]. По обобщенным данным, доля острого и хронического бактериального простатита, вызываемого «основными» возбудителями, составляет 5–10% от всех случаев диагностики простатита. Роль так называемых атипичных микроорганизмов (хламидий, уреаплазм, микоплазм) в возникновении простатита на сегодняшний день не считается доказанной. Современное состояние микробиологии пока не позволяет установить границу между наличием данных микроорганизмов в уретре и инфицированием ими простаты.

У больных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) этиологическими возбудителями могут также быть дрожжевые грибы (*Candida* spp.), микобактерии туберкулеза и такие редкие микроорганизмы, как *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis* и *Histoplasma capsulatum*. До появления антибиотиков большую роль в возникновении бактериального простатита, а в особенности абсцедирующей его формы, играли гонококки (*Neisseria gonorrhoeae*).

Считается, что бактериальный простатит (острый и хронический) в большинстве случаев вызывается бактериями семейства *Enterobacteriaceae*, в частности кишечной палочкой (*E. coli*).

Интересное исследование, проливающее свет на патогенез развития хронического простатита, было опубликовано американскими исследователями в 2011 г. [2]. Ученые выделили у больного хроническим простатитом штамм *E. coli* посредством мультиплексного анализа методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), изучили его фенотип и гены – факторы вирулентности, а затем с использованием этого штамма исследовали молекулярный патогенез развития бактериального простатита на культуре клеток и на мышинной модели. Выделенный штамм кишечной палочки оказался атипичным CP1-штаммом, относящимся к группе B1 и отличающимся от большинства уропатогенных *E. coli* как филогенетически, так и по профилю факторов вирулентности. Другими словами, возбудителем хронического воспаления в простате у больного явился особенный с генетической точки зрения патоген. Чрезвычайно интересные данные были получены на этапе эксперимента на мышинной модели. Оказалось, что у мышей породы NOD после инфицирования данным штаммом кишечной палочки развивалось типичное хроническое бактериальное воспаление, при этом поведенческие реакции, характерные для синдрома хронической тазовой боли, сохранялись и после эрадикации возбудителя. В то же время у крыс другой породы (C57BL/6J) поведенческие реакции синдрома хронической тазовой боли после эрадикации возбудителя исчезали. Проанализировав результаты исследования, ученые пришли к следующим выводам: во-первых, хронический бактериальный простатит (в отличие от острого) вызывается атипичным штаммом *E. coli*, а во-вторых, бактериальная инфекция способна инициировать «абактериальный» синдром

хронической тазовой боли у генетически предрасположенных млекопитающих.

В исследовании J.N. Krieger и соавт. [3] была изучена *E. coli*, вызвавшая острый простатит у ранее не страдавших данным заболеванием молодых мужчин (n = 18). Анализ генов – факторов вирулентности *E. coli* производился посредством ПЦР-анализа, филогенетическая группировка проводилась по результатам триплексной ПЦР. Кроме того, изучался профиль резистентности каждого микроорганизма. Из 18 выделенных штаммов 13 относилось к филогенетической группе B2, 5 штаммов – к группе D. Исследователи отметили, что выявленные возбудители первичного острого простатита были преимущественно представлены экстраинтестинальной патогенной *E. coli* (ExPEC) с высокой концентрацией генов – факторов вирулентности (*hly*, *cdt1*, *clb*, *pap*, *sfa/foc*, *fyuA*, *iroN*, *kpsMT(II)*, *traT*). Более того, в группе штаммов B2 был обнаружен как минимум один токсин с канцерогенным потенциалом (в частности, колибактин, цитотоксический некротизирующий фактор и др.). Это может косвенно свидетельствовать о повышенном риске развития рака простаты у пациентов, инфицированных этим штаммом *E. coli*. В то же время все выявленные штаммы были чувствительны к стандартным антибактериальным препаратам.

V. Nagi и D. Kubej [4] в 2012 г. опубликовали результаты клинического исследования современного спектра и чувствительности возбудителей острого бактериального простатита к противомикробным препаратам (n = 192). По представленным данным, основным возбудителем острого простатита была *E. coli* – она выявлена у 53,7% больных, за ней по частоте следовали *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella* spp. У 8,3% пациентов было выявлено 2 уропатогена, а у 33,8% больных бактериальное исследование вообще не выявило возбудителя. Кроме того, в 7,3% случаев острый простатит прогрессировал и приводил к развитию уросепсиса.

Таблица 1. Наиболее часто выявляемые возбудители простатита*

Возбудители простатита	Микроорганизм
Основные	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Proteus mirabilis</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Возможные (значение не доказано)	<i>Staphylococcus</i> spp. <i>Streptococcus</i> spp. <i>Corynebacterium</i> spp. <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i> <i>Mycoplasma hominis</i>

T. Cai и соавт. [5] на базе одной итальянской клиники за период с января 1997 по декабрь 2008 г. провели крупное эпидемиологическое исследование (n = 6222). Ученые изучили спектр возбудителей хронического бактериального простатита, который существенно отличался от спектра возбудителей острого бактериального простатита, представленного в исследовании V. Nagi и D. Kubej [4]. Так, наиболее часто встречающимися (74%) возбудителями хронического простатита были грамположительные бактерии, в частности *Enterococcus faecalis*, а грамотрицательные бактерии выявлялись лишь в 26% случаев. Авторы также отметили, что при сравнении периодов 1997–1999 гг. и 2006–2008 гг. в структуре возбудителей увеличилась доля *Enterococcus faecalis* и снизилась доля *E. coli*, что сопровождалось снижением чувствительности уропатогенов к ципрофлоксацину при сохраняющейся чувствительности к левофлоксацину.

Клиническая картина простатита

За последние годы также был проведен ряд исследований, посвященных клиническим особенностям течения и эффективности antimicrobial терапии бактериального простатита.

W.P. Zhao и соавт. [6] оценили эффективность антибактериального лечения хронического бактериального простатита в зависимости от наличия или отсутствия камней в предстательной железе. Всего

в исследовании принял участие 101 пациент. В 1-ю группу включались пациенты (n = 39), у которых при УЗИ в простате были выявлены кальцинаты, во 2-ю группу (n = 62) – больные, не имевшие камней в предстательной железе. Всем пациентам в течение 4 недель проводилась антибактериальная терапия с последующим периодом наблюдения от 3 до 8 месяцев. Интересно, что микробиологическая эффективность в группах сравнения сразу по окончании лечения не имела статистически значимых отличий (82,1% и 87,1% соответственно). Однако при оценке в конце периода наблюдения у больных 1-й группы микробиологическая эффективность составила 43,6%, а у больных 2-й группы – 72,6% (различия между группами были статистически значимыми). Эти результаты позволили авторам сделать вывод, что наличие камней в предстательной железе негативно влияет на эффективность антибактериальной терапии хронического бактериального простатита.

V.I. Yoop и соавт. [7] провели исследование с целью выявления факторов риска хронизации инфекции после перенесенного острого бактериального простатита (n = 480). Больные, перенесшие острый простатит, наблюдались в течение более 3 месяцев после лечения: проводилась регистрация исходов в хронический бактериальный простатит, эпидидимоорхит, хронический абактериальный воспалительный синдром хронической тазовой боли (категория IIIa), частота выявления пиурии, бактериурии. Авторы обнаружили, что риск хронизации инфекции повышен:

- у пациентов с сахарным диабетом;
- при наличии инвазивных манипуляций на мочевых путях в анамнезе;
- при невыполнении цистостомии и при дренировании мочевого пузыря постоянным уретральным катетером у пациентов с задержкой мочи, возникшей на фоне острого простатита.

Таким образом, анализируя результаты исследований, проведенных W.P. Zhao и соавт. [6] и V.I. Yoop и соавт. [7], можно сделать вывод, что снижению эффективности антибактериальной терапии хронического бактериального простатита и возникновению хронической урогенитальной инфекции после перенесенного острого простатита способствует ряд факторов, повышающих риск развития осложненных инфекций мочеполовых органов [1].

Эффективность современных антибиотиков в терапии простатита

Во многих исследованиях последних 2–3 лет изучалась эффективность современной антибактериальной терапии простатита. F. Wagenlehner и соавт. [8] оценивали эффективность применения левофлоксацина для лечения больных хроническим бактериальным простатитом (n = 243). В качестве возбудителя простатита у 62,9% пациентов была диагностирована *E. coli*. Левофлоксацин назначался в стандартной дозировке 500 мг 1 р/сут в течение 4 недель. В конце терапии клиническое излечение или улучшение было отмечено у 93,5% пациентов, в то время как микробиологическая эффективность составила 94,9%. Авторы сделали вывод о высокой эффективности терапии левофлоксацином у больных хроническим бактериальным простатитом.

Интересны данные сравнения эффективности и безопасности различных дозировок левофлоксацина при варьирующей продолжительности курса лечения, опубликованные в 2010 г. M. Paglia и соавт. [9]. Пациенты с хроническим бактериальным простатитом (n = 241) были разделены на 3 группы: в 1-й группе больные получали левофлоксацин по 750 мг 1 р/сут в течение 2 недель, во 2-й группе – левофлоксацин по 750 мг 1 р/сут в течение 3 недель, а в 3-й – левофлоксацин по 500 мг 1 р/сут в течение 4 недель. Клиническая эффективность сразу после окончания лечения в груп-

пах не различалась (63%, 64,9% и 69,3% соответственно). Однако уже через 3 месяца между группами появились статистически значимые отличия (44,1%, 35,3% и 54,3% соответственно), которые стали еще более выраженными через 6 месяцев после окончания терапии (28,4%, 28,4% и 44,9% соответственно). Кроме того, доля пациентов, не завершивших исследование по причине развития нежелательных явлений, была выше в группе, принимавшей левофлоксацин в дозе 750 мг/сут в течение 2 или 3 недель (по сравнению с группой, принимавшей препарат в дозе 500 мг/сут в течение 4 недель). Таким образом, наиболее эффективным и безопасным режимом терапии при хроническом бактериальном простатите является прием левофлоксацина по 500 мг/сут в течение 4 недель.

Z.C. Zhang и соавт. [10] провели сравнительную оценку эффективности левофлоксацина и ципрофлоксацина в лечении хронического бактериального простатита у 408 пациентов в рамках открытого рандомизированного многоцентрового исследования. Ученые обнаружили, что как микробиологическая (86% по сравнению с 60%), так и клиническая (93,3% по сравнению с 71,8%) эффективность левофлоксацина выше аналогичных показателей для ципрофлоксацина. Объяснить столь значительные различия в эффективности препаратов одной группы можно более широким спектром активности левофлоксацина. Как известно [11], к нему, в отличие от ципрофлоксацина, достаточно высока природная чувствительность грамположительных (например, *Enterococcus faecalis*) и атипических микроорганизмов (например, микоплазм). Интересно, что в опубликованном ранее (2003) рандомизированном, двойном слепом многоцентровом исследовании (n = 377) W. Bundrick и соавт. [12] не обнаружили статистически значимых различий между левофлоксацином и ципрофлоксацином как по микробиологической (75% и 76,8% соот-

ветственно) и клинической (75% и 72,8% соответственно) эффективности, так и по частоте рецидивов через 6 месяцев. Различия в результатах этих двух крупных сравнительных исследований могут объясняться как дизайном (одно исследование – открытое, второе – двойное слепое), так и изменившимися за последние 10 лет спектром и чувствительностью уропатогенов (мы уже приводили подтверждающие этот факт данные исследования [5]). Учитывая имеющиеся противоречия, нами запланировано проведение в 2013–2014 гг. сравнительного исследования эффективности левофлоксацина и ципрофлоксацина у больных бактериальным простатитом. В рамках данного исследования мы предполагаем не только сравнить клиническую и микробиологическую эффективность сразу после проведенного курса терапии, но и частоту рецидивов в группах через 6 и 12 месяцев терапии.

Заслуживающие внимания данные были получены G.D. Qin и соавт. [13], исследовавшими в эксперименте на животных, влияет ли на фармакокинетику левофлоксацина одновременный прием тамсулозина. Крысы с острым бактериальным простатитом ($n=96$) были разделены на 2 группы: 1-я группа получала левофлоксацин с тамсулозином, 2-я – левофлоксацин с плацебо. Оценка концентрации левофлоксацина в различных тканях производилась через 0,125, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 часов после введения препаратов. Интересно, что в плазме, печени и почках концентрация левофлоксацина между группами не отличалась, в то время как в простате тамсулозин повышал C_{max} и $T_{1/2}$ левофлоксацина, а также снижал клиренс последнего. Полученные результаты стали свидетельством синергического фармакокинетического действия тамсулозина и левофлоксацина.

Следует подчеркнуть тот факт, что клинически наличие синергизма антимикробных препаратов и альфа-1-адренобло-

каторов было отмечено и в авторитетном систематическом обзоре и метаанализе, опубликованном T. Anothaisintawee и соавт. в JAMA в 2011 г. [14]. Авторы провели поиск исследований, посвященных лечению хронического простатита и синдрома хронической тазовой боли, в базах данных Medline (с 1949 по 2010 г.) и EMBASE (с 1974 по 2010 г.). Отвечающими требованиям метаанализа были признаны 23 из 262 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (включая исследования с фитотерапией, глюкозаминогликанами, финастеридом и нейромодуляторами). По сравнению с плацебо статистически значимое уменьшение степени выраженности симптомов простатита было установлено только при лечении альфа-адреноблокаторами (в среднем на 1,7 балла), антибиотиками (в среднем на 9,8 балла) и комбинацией альфа-1-адреноблокатора и антибиотика (в среднем на 13,8 балла). Таким образом, максимальной клинической эффективностью у больных простатитом, по результатам представленного метаанализа, обладала комбинация антибиотика с альфа-1-адреноблокатором. Другие группы препаратов пока не показали статистически значимых отличий в эффективности по сравнению с плацебо, и подобная комбинированная терапия требует дальнейшего изучения.

Небактериальные средства в терапии простатита

К сожалению, резистентность уропатогенов к широко используемому антибактериальным средствам постоянно растет. В то же время в ближайшей перспективе не ожидается появления новых групп антибиотиков, эффективных в отношении основных возбудителей простатита – грамотрицательных бактерий. К тому же общеизвестно, что только некоторые антимикробные препараты способны проникать в предстательную железу. Все это определяет актуальность поиска других

средств и подходов для лечения и профилактики бактериального простатита. В последние годы было опубликовано несколько интересных экспериментальных и клинических исследований.

M. Inci и соавт. [15] изучили противовоспалительную и антиоксидантную активность тимохинона на модели острого бактериального простатита у крыс ($n=42$). Тимохинон и его производные представляют собой группу дифенолов, содержащихся в эфирных маслах черного тмина. Крысы были разделены на 3 группы: в группе 1 производилось только инфицирование уропатогеном, в группе 2 – инфицирование и лечение тимохиноном, группа 3 (контрольная) получала плацебо. В результате исследования авторами был продемонстрирован защитный эффект тимохинона в ткани простаты за счет его антиоксидантных свойств, что проявлялось в повышении активности глутатионпероксидазы, снижении активности каталазы и супероксиддисмутазы.

S.H. Kim и соавт. [16] в 2012 г. опубликовали результаты исследования профилактического действия гинсеноидов (производных женьшеня) при хроническом бактериальном простатите. Гинсеноиды, или панаксозиды, – класс стероидных гликозидов и три萜пеновых сапонинов, содержащихся исключительно в женьшене. Исследователи сформировали и изучили 4 группы крыс породы Wistar: 1-я группа – контрольная (плацебо), 2-я – группа лечения ципрофлоксацином, 3-я – лечения гинсеноидом и 4-я – лечения комбинацией «ципрофлоксацин + гинсеноид». После 4 недель терапии производилось инфицирование крыс *E. coli*. При последующем бактериальном исследовании подавление роста бактерий в сравнении с группой плацебо было отмечено во всех группах лечения (2–4-я). В группе монотерапии гинсеноидом при сравнении с группой плацебо было отмечено существенное снижение степени воспалительной инфильтрации

урология

и интерстициального фиброза. Максимально эти эффекты были выражены в группе комбинированной терапии «ципрофлоксацин + гинсеноид». Таким образом, исследователи смогли сделать вывод о наличии профилактического действия производных женьшеня при хроническом бактериальном простатите.

V.I. Yoop и соавт. [17] исследовали эффекты катехина и нанокатехина при хроническом бактериальном простатите у крыс. Катехины экстрагируются из чайного листа, а нанокатехины – это катехины, упакованные в пищевую добавку гидроксипропилметилцеллюлозу (E464) посредством нанотехнологий. Четыре группы крыс с хроническим бактериальным простатитом (n = 40) получали следующие варианты терапии: группа 1 – плацебо, группа 2 – цiproфлоксацин, группа 3 – кахетин, группа 4 – нанокахетин. При бактериальном исследовании в группах активного лечения (2–4-я) было зарегистрировано подавление роста бактерий, а затем гистологически отмечалось снижение воспалительной инфильтрации по сравнению с группой плацебо. Подавление роста бактерий и уменьшение воспалительной инфильтрации было более выражено в группе терапии нанокахетином по сравнению с группой лечения кахетином, что авторы объясняют более высокой биодоступностью нанопрепарата. В другом исследовании H.W. Kim и соавт. [18] на крысах Wistar был изучен профилактический эффект селена при хроническом бактериальном простатите. Было также сформировано 4 группы крыс: 1-я – контрольная (плацебо), 2-я – группа цiproфлоксацина, 3-я – группа селена, 4-я – группа комбинированной терапии «ципрофлоксацин + селен». После 4 недель профилактического лечения все крысы инфицировались *E. coli*. В группах терапии селеном (3-я и 4-я) по данным бактериального исследования отмечалось подавление роста бактерий. При гистологическом исследовании наименьшая воспалитель-

ная инфильтрация имела место у крыс из группы комбинированной терапии цiproфлоксацином и селеном.

C.V. Lee и соавт. [19] предприняли попытку ответить на вопрос, обладает ли финастерид профилактическим действием при хроническом бактериальном простатите. Исследователи изучили 4 группы крыс (n = 48): 1-я – контрольная (плацебо), 2-я – группа лечения цiproфлоксацином, 3-я – лечения финастеридом, 4-я – лечения цiproфлоксацином в комбинации с финастеридом. После 4 недель терапии производилось инфицирование крыс *E. coli*, а затем проводилась оценка результатов бактериального и гистологического исследований. В результате было установлено, что финастерид по сравнению с плацебо вызывал статистически значимое подавление роста бактерий и снижение степени воспалительной инфильтрации. Эффект ингибирования инфекции в ткани был максимально выражен в группе терапии цiproфлоксацином в сочетании с финастеридом.

Эта же группа авторов в 2011 г. опубликовала результаты пилотного исследования [20], посвященного оценке профилактического действия экстракта *E. coli* и экстракта клюквенного сока при хроническом бактериальном простатите. Снова было выделено 4 группы крыс (n = 48): 1-я – контрольная (плацебо), 2-я – группа цiproфлоксацина, 3-я – экстракта *E. coli* и 4-я – экстракта клюквенного сока. После 3 недель терапии урогенитальный тракт крыс инфицировался *E. coli* с последующим сравнением групп еще через 1 неделю. Частота возникновения инфекции была значимо ниже в группе цiproфлоксацина, чем в группе плацебо. Во всех группах активного лечения (2–4-я) имело место подавление роста бактерий и снижение воспалительной инфильтрации. Интересно, что в 2008 г. в Германии, Австрии и Португалии было начато рандомизированное плацебоконтролируемое клиническое исследование

эффективности и безопасности коммерчески доступного экстракта *E. coli* – Уро-Ваксома – у больных хроническим простатитом (исследование продолжается). Результаты исследования пока ожидаются. В то же время E.B. Кульчавеня и A.A. Бреусов в 2011 г. опубликовали результаты профилактического применения Уро-Ваксома у 23 больных хроническим бактериальным простатитом, прошедших перед этим курс антибактериальной терапии [21]. Исследователи установили, что после 1 курса терапии Уро-Ваксомом 6–12-месячный безрецидивный период наблюдается у 86,7% пациентов. В заключение можно сказать, что в настоящее время имеется ряд новых перспективных подходов к терапии и профилактике бактериального простатита. Однако эффективность и безопасность этих средств требует изучения в рамках проспективных, рандомизированных, предпочтительно плацебоконтролируемых клинических исследований.

Рекомендации Европейской ассоциации урологов по антибактериальной терапии простатита

Очевидно, что для рутинной клинической практики первостепенное значение имеют диагностические и лечебные подходы с доказанной высокой эффективностью и безопасностью. Такого рода стратегии лечения простатита изложены в ряде международных клинических рекомендаций, в частности, в рекомендациях Европейской ассоциации урологов по урологическим инфекциям [1]. Несомненно, что в лечении простатита большая роль отводится антибактериальным препаратам. Для достижения максимальной эффективности антибактериальной терапии при простатите необходимо выбирать препараты, отвечающие следующим условиям. Во-первых, антибактериальные препараты должны быть высокоэффективными в отношении основных возбудителей простатита. Как отмечалось выше, наиболее

Таблица 2. Сравнительная характеристика антибактериальных препаратов, используемых для лечения хронического бактериального простатита

Препараты	Преимущества	Недостатки
Фторхинолоны	<ul style="list-style-type: none"> Благоприятная фармакокинетика Превосходный уровень проникновения в предстательную железу Хорошая биодоступность Сходные фармакокинетические параметры при пероральном и парентеральном применении (в зависимости от МНН) Хорошая активность в отношении «типичных», «атипичных» возбудителей и <i>P. aeruginosa</i> В целом хороший профиль безопасности 	В зависимости от МНН: <ul style="list-style-type: none"> лекарственные взаимодействия реакции фототоксичности нежелательные явления со стороны ЦНС
Макролиды	<ul style="list-style-type: none"> Умеренно активны в отношении грамположительных микроорганизмов Активны в отношении хламидий Хорошее проникновение в предстательную железу Относительно нетоксичны 	<ul style="list-style-type: none"> Минимальное количество данных клинических исследований Отсутствие достаточной активности в отношении грам-отрицательных микроорганизмов
Триметоприм	<ul style="list-style-type: none"> Хорошее проникновение в предстательную железу Имеется в пероральной и парентеральной формах Активен в отношении основных возбудителей Невысокая цена 	Неактивен в отношении <i>P. aeruginosa</i> , некоторых энтерококков и энтеробактерий
Тетрациклины	<ul style="list-style-type: none"> Активны в отношении хламидий Имеются в пероральной и парентеральной формах Невысокая цена 	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие активности в отношении <i>P. aeruginosa</i> Отсутствие достаточной активности в отношении коагулазонегативных <i>Staphylococcus</i> spp., <i>E. coli</i>, других представителей семейства <i>Enterobacteriaceae</i> и <i>Enterococcus</i> spp. Противопоказаны при почечной и печеночной недостаточности Риск развития реакций сенсибилизации

частыми возбудителями простатита являются грамотрицательные бактерии: кишечная палочка (*E. coli*), клебсиелла (*Klebsiella* spp.), протей (*Proteus* spp.) и синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*). У 80–90% больных бактериальным простатитом именно эти микроорганизмы являются возбудителями заболевания. Предпочтительно также, чтобы эмпирически назначаемый антибактериальный препарат имел достаточно высокую активность по отношению к энтерококку и к таким атипичным микроорганизмам, как хламидии и микоплазмы, хотя этиологическая роль последней группы возбудителей до настоящего времени не считается достаточно доказанной. Во-вторых, антибиотики должны иметь хорошую биодоступность: проникать в предстательную железу и накапливаться в ней. Это существенно сужает выбор средств для терапии простатита, в особенности хронического. В связи с этим антибактериальная терапия при простатите обычно проводит-

ся длительно (обычно 4 недели, иногда до 8 недель) и высокими дозами препаратов. По данным фармакокинетических исследований, из имеющихся на сегодняшний день антибиотиков лучше всего проникают в ткань предстательной железы некоторые фторхинолоны и сульфаниламиды. Несколько хуже в предстательной железе накапливаются тетрациклины и макролиды. Следует подчеркнуть, что при остром простатите фармакокинетика препаратов в предстательной железе отличается от таковой при хроническом бактериальном простатите – помимо фторхинолонов отмечается хорошее накопление и высокая эффективность цефалоспоринов, аминогликозидов и карбапенемов. В-третьих, существенное значение имеет наличие у антибиотика парентеральных и пероральных форм. У больных острым простатитом терапия всегда начинается парентеральными формами препаратов, которые после нормализации температуры и улучшения

общего состояния больного должны замещаться пероральными формами, предпочтительно тех же препаратов.

В-четвертых, важна хорошая переносимость антибиотика при длительном применении. Учитывая, что при простатите минимальная продолжительность курса антибактериальной терапии составляет 4 недели, а препарат назначается в высокой дозировке, крайне важно, чтобы он хорошо переносился.

Рекомендуемые схемы антибактериальной терапии простатита

Преимущества и недостатки антибактериальных препаратов различных групп, используемых для лечения больных хроническим бактериальным простатитом, представлены в таблице 2. На сегодняшний день оптимальными характеристиками для лечения больных как острым, так и хроническим простатитом обладают некоторые фторхинолоны

с преимущественно почечным путем выведения, в частности левофлоксацин и цiproфлоксацин. При этом левофлоксацин в качестве препарата для эмпирической терапии имеет ряд преимуществ перед цiproфлоксацином, обладая несколько более широким спектром активности (табл. 3) [11], большей способностью накапливаться в ткани простаты [22] и лучшей переносимостью [23]. Кроме того, комплаентность терапии левофлоксацином выше, так как его следует принимать 1 р/сут, по сравнению с цiproфлоксацином, который принимают 2 р/сут. Из дженериков левофлоксацина, имеющихся на российском рынке, отдельного внимания заслуживает препарат Флексид®, производимый швейцарской компанией «Сандоз». Флексид® имеет полную био- и терапевтическую эквивалентность с оригинальным левофлоксацином (Таваником), что позволило FDA (Food and Drug Administration) внести его в 2011 г. в «Оранжевую книгу» (Orange Book идентифицирует препараты, одобренные FDA на основании их безопасности и эффективности) [24].

Напомним, что антибактериальная терапия назначается при остром бактериальном простатите (I категории); хроническом бактериальном простатите (II категории) и воспалительном синдроме хронической тазовой боли (IIIa категории).

При остром бактериальном простатите (категория I) показана

парентеральная эмпирическая антибактериальная терапия в высоких дозах вплоть до стихания общих проявлений инфекции (в первую очередь исчезновения высокой лихорадки). Препаратами выбора для парентерального лечения являются фторхинолоны (левофлоксацин, цiproфлоксацин) и цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефтазидим) в сочетании или без аминогликозида (гентамицина); цефалоспорины и аминогликозиды обладают синергизмом в отношении многих грамотрицательных бактерий. После получения результатов посева при необходимости производится коррекция антибактериальной терапии в зависимости от чувствительности микроорганизма. При выявлении возбудителя, чувствительного к эмпирически назначенному антибиотику, весь курс терапии должен проводиться одним и тем же препаратом. Смена препарата в ходе лечения, вопреки распространенному заблуждению, может приводить к повышению резистентности микроорганизмов. Пероральная терапия антибиотиком (обычно высокими дозами фторхинолонов) назначается после парентерального лечения и обычно продолжается до 4 (иногда 6) недель суммарно. Такая продолжительность курса антибактериальной терапии обусловлена тем, что в предстательной железе достижение концентраций, необходимых для эрадикации патогенных микроорганизмов, происходит медленно. Назначение более коротких курсов терапии сопряжено с повышенным риском рецидивирования простатита.

Стандартные схемы антибактериальной терапии при остром бактериальном простатите:

- левофлоксацин 500 мг 1 р/сут в/в (до исчезновения лихорадки), затем левофлоксацин 500 мг 1 р/сут *per os* до завершения 4–6-недельного курса;
- цiproфлоксацин 400 мг 2 р/сут в/в (до исчезновения лихорадки), затем цiproфлоксацин

500 мг 2 р/сут *per os* до завершения 4–6-недельного курса;

- цефтриаксон 500 мг 2 р/сут в/в+гентамицин в суточной дозе 3 мг/кг массы тела, разделенной на 2 введения в/в или в/м (до исчезновения лихорадки), затем фторхинолон *per os* (схему см. выше).

Одновременно с терапией антибиотиками необходима адекватная гидратация пациента в/в растворами и *per os* для достижения диуреза > 2 литров в сутки.

Учитывая, что при остром простатите часто возникает инфравезикальная обструкция, целесообразен мониторинг количества остаточной мочи. При обструктивных симптомах и объеме остаточной мочи менее 100 мл показано назначение альфа-1-адреноблокаторов (теразозина, доксазозина, альфузозина или тамсулозина). При большом объеме остаточной мочи или при развившейся острой задержке мочи оптимальным методом дренирования мочевого пузыря считается пункционная цистостомия. В международных клинических рекомендациях также отмечается, что допустимым методом дренирования при острой задержке мочеиспускания является разовая катетеризация или кратковременная (продолжительностью до 12 часов) установка уретрального катетера Фолея малого диаметра. Абсцесс предстательной железы осложняет течение острого простатита в 2–18% случаев и сопряжен с уровнем смертности от 3 до 30%. Подозрение на абсцесс должно возникнуть, если выявляется очаг флюктуации в ходе пальцевого ректального исследования простаты или при неэффективности корректно проводимой в течение 48 часов антибактериальной терапии. Для подтверждения диагноза абсцесса показано трансректальное ультразвуковое исследование простаты. Основными методами оперативного лечения абсцесса простаты в настоящее время являются:

- чреспромежностное вскрытие абсцесса с установкой дренажа

Левофлоксацин (Флексид®) как препарат для эмпирической терапии простатита имеет ряд преимуществ перед цiproфлоксацином, обладая более широким спектром активности, большей способностью накапливаться в ткани простаты, лучшей переносимостью и удобством приема (1 р/сут).

в полость открытым методом или под ультразвуковым наведением;

- трансректальная пункция абсцесса с установкой дренажа в полость под ультразвуковым наведением;
- трансректальная пункция абсцесса под ультразвуковым наведением с аспирацией содержимого;
- трансуретральная резекция или инцизия простаты.

При хроническом бактериальном простатите (категория II) показана пероральная терапия антибиотиками в высоких дозах. Препаратами выбора являются фторхинолоны: левофлоксацин (500 мг 1 р/сут *per os* 4 недели) или ципрофлоксацин (500 мг 2 р/сут *per os* 4 недели). Продолжительность стандартного курса пероральной терапии фторхинолонами составляет 4 и более недель. Необходимо подчеркнуть, что сокращение сроков антибактериальной терапии (менее 4 недель), даже при увеличении используемой дозы препарата, приводит к увеличению числа клинических рецидивов хронического простатита [9]. При выявлении микроорганизма, устойчивого к фторхинолонам, но чувствительного к триметоприм-сульфаметоксазолу, показана терапия этим препаратом сроком до 3 месяцев в дозировке 960 мг 2 р/сут [25]. Однако следует учитывать достаточно высокую токсичность препарата, риск развития синдрома Стивенса – Джонсона, нарушений почечной и печеночной функции, которые должны регулярно мониторироваться при длительном применении триметоприм-сульфаметоксазола. В настоящее время нет рекомендаций к терапии в случае выявления микроорганизма, устойчивого как ко фторхинолонам, так и к триметоприм-сульфаметоксазолу.

Антибактериальную терапию у больных хроническим простатитом II категории целесообразно комбинировать с назначением альфа-1-адреноблокаторов (теразозина, доксазозина, альфузозина или тамсулозина), уменьшающих степень выраженности расстройств мочеиспускания и способствующих более быстрому улучшению состояния пациентов.

Лечение больных с воспалительным синдромом хронической тазовой боли (абактериальный хронический простатит категории IIIa), так же как при хроническом бактериальном простатите, включает назначение антибиотиков (пероральных фторхинолонов – левофлоксацина или ципрофлоксацина) в тех же дозировках. Данная рекомендация основана на допущении, что у ряда больных возможности бактериологического исследования не позволяют выявить имеющегося возбудителя. Антибиотик назначается на 2 недели, после чего оценивается состояние больного. Если на фоне антибактериальной терапии имеет место уменьшение выраженности симптомов простатита, то прием антибактериального препарата необходимо продолжить до прохождения полного 4–6-недельного курса лечения. Помимо терапии антибиотиком для уменьшения дизурических явлений показано назначение альфа-1-адреноблокаторов.

Заключение

Лечение больных бактериальным простатитом остается комплексной проблемой. По нашему мнению, перспективными можно считать исследования характеристик возбудителей заболевания, особенностей их вирулентности и частных патофизиологических механизмов развития воспалительных

Таблица 3. Природная чувствительность бактерий к ципрофлоксацину и левофлоксацину*

Микроорганизм	Ципрофлоксацин	Левофлоксацин
<i>Streptococcus</i> spp.	+	++
<i>Enterococcus faecalis</i>	+	++
<i>Enterococcus faecium</i>	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i> (метициллин-чувствительный)	+	++
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	+	+
<i>Escherichia coli</i>	++	++
<i>Proteus mirabilis</i>	++	++
<i>Proteus vulgaris</i>	++	++
<i>Shigella</i> spp.	++	++
<i>Salmonella</i> spp.	++	++
<i>Klebsiella</i> / <i>Enterobacter</i> / <i>Serratia</i>	++	++
<i>Citrobacter</i> spp.	++	++
<i>Providencia</i> spp.	++	++
<i>Chlamydia</i> spp.	+	++
<i>Mycoplasma</i> spp.	+	++

++ – большинство штаммов чувствительно; + – чувствительно 50–80% штаммов; - – большинство штаммов устойчиво.

* Адаптировано по [11].

изменений в предстательной железе. Кроме того, интересным также представляется изучение небактериальных средств профилактики и лечения бактериального простатита. Среди антибактериальных средств основной группой препаратов для лечения больных простатитом остаются фторхинолоны, в частности левофлоксацин и ципрофлоксацин. В дополнение к антимикробной терапии при простатите, как минимум для уменьшения степени выраженности дизурических явлений, целесообразно применение альфа-1-адреноблокаторов. ☺

Литература

1. Grabe M., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H. Guidelines on Urological Infections // www.uroweb.org/gls/pdf/18_Urological%20infections_LR.pdf
2. Rudick C.N., Berry R.E., Johnson J.R. et al. Uropathogenic *Escherichia coli* induces chronic pelvic pain // *Infect. Immun.* 2011. Vol. 79. № 2. P. 628–635.
3. Krieger J.N., Dobrindt U., Riley D.E., Oswald E. Acute *Escherichia coli* prostatitis in previously healthy young men: bacterial virulence factors, antimicrobial resistance, and

- clinical outcomes // *Urology*. 2011. Vol. 77. № 6. P. 1420–1425.
4. Nagy V., Kubej D. Acute bacterial prostatitis in humans: current microbiological spectrum, sensitivity to antibiotics and clinical findings // *Urol. Int.* 2012. Vol. 89. № 4. P. 445–450.
 5. Cai T., Mazzoli S., Meacci F. et al. Epidemiological features and resistance pattern in uropathogens isolated from chronic bacterial prostatitis // *J. Microbiol.* 2011. Vol. 49. № 3. P. 448–454.
 6. Zhao W.P., Li Y.T., Chen J. et al. Prostatic calculi influence the antimicrobial efficacy in men with chronic bacterial prostatitis // *Asian J. Androl.* 2012. Vol. 14. № 5. P. 715–719.
 7. Yoon B.I., Kim S., Han D.S. et al. Acute bacterial prostatitis: how to prevent and manage chronic infection? // *J. Infect. Chemother.* 2012. Vol. 18. № 4. P. 444–450.
 8. Wagenlehner F., Roscher K., Naber K.G. Practice management of chronic bacterial prostatitis with levofloxacin // *Aktuelle Urol.* 2011. Vol. 42. № 3. P. 184–189.
 9. Paglia M., Peterson J., Fisher A.C. et al. Safety and efficacy of levofloxacin 750 mg for 2 weeks or 3 weeks compared with levofloxacin 500 mg for 4 weeks in treating chronic bacterial prostatitis // *Curr. Med. Res. Opin.* 2010. Vol. 26. № 6. P. 1433–1441.
 10. Zhang Z.C., Jin F.S., Liu D.M. et al. Safety and efficacy of levofloxacin versus ciprofloxacin for the treatment of chronic bacterial prostatitis in Chinese patients // *Asian J. Androl.* 2012. Vol. 14. № 6. P. 870–874.
 11. Яковлев С.В., Яковлев В.П. Микроорганизмы и вызываемые ими инфекционные заболевания // *Consilium Medicum*. 2005. Т. 7. № 1.
 12. Bundrick W., Heron S.P., Ray P. et al. Levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a randomized double-blind multicenter study // *Urology*. 2003. Vol. 62. Is. 3. P. 537–541.
 13. Qin G.D., Xiao M.Z., Zhou Y.D. et al. Tamsulosin alters levofloxacin pharmacokinetics in prostates derived from rats with acute bacterial prostatitis // *Asian J. Androl.* 2013. Vol. 15. № 2. P. 254–260.
 14. Anothaisintawee T., Attia J., Nickel J.C. et al. Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and network meta-analysis // *JAMA*. 2011. Vol. 305. № 1. P. 78–86.
 15. Inci M., Davarci M., Inci M. et al. Anti-inflammatory and antioxidant activity of thymoquinone in a rat model of acute bacterial prostatitis // *Hum. Exp. Toxicol.* 2012. [Epub ahead of print].
 16. Kim S.H., Ha U.S., Sohn D.W. et al. Preventive effect of ginseng on chronic bacterial prostatitis // *J. Infect. Chemother.* 2012. Vol. 18. № 5. P. 709–714.
 17. Yoon B.I., Ha U.S., Sohn D.W. et al. Anti-inflammatory and antimicrobial effects of nanocatechin in a chronic bacterial prostatitis rat model // *J. Infect. Chemother.* 2011. Vol. 17. № 2. P. 189–194.
 18. Kim H.W., Ha U.S., Woo J.C. et al. Preventive effect of selenium on chronic bacterial prostatitis // *J. Infect. Chemother.* 2012. Vol. 18. № 1. P. 30–34.
 19. Lee C.B., Ha U.S., Yim S.H. et al. Does finasteride have a preventive effect on chronic bacterial prostatitis? Pilot study using an animal model // *Urol. Int.* 2011. Vol. 86. № 2. P. 204–249.
 20. Kim S.H., Ha U.S., Lee H.R. et al. Do *Escherichia coli* extract and cranberry exert preventive effects on chronic bacterial prostatitis? Pilot study using an animal model // *J. Infect. Chemother.* 2011. Vol. 17. № 3. P. 322–326.
 21. Кульчавеня Е.В., Бреусов А.А. Эффективность Уро-Ваксома при рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях мочеполовой системы // *Урология*. 2011. № 4. С. 7–11.
 22. Bulitta J.B., Kinzig M., Naber C.K. Population pharmacokinetics and penetration into prostatic, seminal, and vaginal fluid for ciprofloxacin, levofloxacin, and their combination // *Chemotherapy*. 2011. Vol. 57. № 5. P. 402–416.
 23. Lipsky B.A., Baker C.A. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents // *Clin. Infect. Dis.* 1999. Vol. 28. № 2. P. 352–364.
 24. Orange Book: approved drug products with therapeutic equivalence evaluations. active ingredient search results from «OB_Rx» table for query on «LEVOFLOXACIN» // www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/queryai.cfm
 25. *Urogenital Infections* / Ed. by K.G. Naber, A.J. Schaeffer, C.F. et al. EAU, 2010.

Current issues of etiology, epidemiology and management of acute and chronic bacterial prostatitis – new data as of 2013

K.L. Lokshin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Research Institute of Uro nephrology and Human Reproductive Health

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

The results of the recent international and Russian clinical studies (2010–2012) on bacterial prostatitis are analyzed. Pathogens, clinical progression of the disease and efficacy of antimicrobial and non-antimicrobial treatments are discussed. The author summarizes key positions of the current clinical guidelines of the European Association of Urology on antibacterial therapy of prostatitis based on the recent studies results (up to 2010). The recommended treatment schedules for acute bacterial prostatitis, chronic bacterial prostatitis and inflammatory chronic pelvic pain syndrome are presented.

Key words: acute prostatitis, chronic prostatitis, chronic pelvic pain syndrome, fluoroquinolones, levofloxacin

Флексид®

левофлоксацин

Европейское качество лечения



Reg. номер: ЛСР-006977/08

- Оптимальный спектр активности для лечения большинства амбулаторных инфекций^{1,2}
- Высокие концентрации в тканях и органах-мишенях^{3,4}
- Высокий профиль безопасности и переносимости⁵
- Делимая таблетка для эффективного дозирования



Специально для длительных курсов лечения

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Флексид® Международное непатентованное название: левофлоксацин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: противомикробное средство, фторинолон. Показания к применению: инфекции ЛОР-органов (острый синусит, инфекция носовых пазух, острый фарингит, острый бронхит, ангина), инфекционная пневмония, неосложненные инфекции мочевыводящих путей и почек, осложненные инфекции мочевыводящих путей и почек (включая левофлоксацин), простатит, инфекция кожи и мягких тканей. Противопоказания: повышенная чувствительность к левофлоксацину или другим хинолонам, идиопатический синдром периферического пареза сухожилий, возникшие при ранее проведенном лечении фторинолонами, детский и подростковый возраст (до 18 лет), беременность и период лактации. Способ применения и дозы: внутрь. Таблетки Флексид® следует принимать 1 или 2 раза в день, независимо от приема пищи, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости. Доза препарата и продолжительность лечения зависят от показаний к применению и тяжести течения заболевания. При подборе дозы таблетку можно разделить на части по разделительной риске. Лечение препаратом Флексид® должно продолжаться минимум еще 48-72 ч после исчезновения симптомов заболевания. Максимальная продолжительность лечения не более 14 дней. Больным с нарушениями функции почек необходим индивидуальный подбор дозы (клиренс креатинина < 50 мл/мин). При нарушении функции печени не требуется специального подбора дозы. Побочные действия: зуд, кожная сыпь, тошнота, диарея (в т.ч. с примесью крови) – повышение активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ); головная боль, головокружение, нарушение сна, нарушение зрения, слуха, обоняния, вкуса и глотания, чувствительности, тахикардия, гипотензия, артериальное давление, тахипноэ, периферический парез сухожилий, лейкопения, анемия. Особые указания: таблетки Флексид® необходимо принимать за 2 часа до или через 2 часа после приема пищи, антацидов и сурфактанта, поскольку может иметь место снижение его всасывания. У пациентов, одновременно принимающих антиагонисты витамина К, необходимо контролировать параметры свертываемости крови. В ряде случаев, наблюдаемых во время лечения хинолонами, регистрируют эпизоды прехимической и рвотной спазмы, особенно запястья сухожилия. Этот побочный эффект проявляется в течение 48 часов после начала терапии. Для людей пожилого возраста и пациентов, принимающих глюкокортикостероиды, существует повышенная опасность развития тендинита. Поэтому во время лечения левофлоксацином необходим тщательный контроль состояния таких больных. Во время лечения препаратом Флексид® необходимо избегать прямого солнечного и искусственного УФ-излучения (солариум), чтобы избежать фотосенсибилизации. Взаимодействие с другими препаратами: в зависимости от концентрации в крови, следует соблюдать осторожность при введении антагонистов кальция и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомотивных реакций. Условия хранения: при температуре не выше 25 °С. В недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года.

Список литературы:

1. Справочник по антибактериальной терапии. Выпуск 2. Под редакцией Колова Р.С., Дюжина А.В. – Смоленск: МАКМАХ, 2010 г. – 416 с. 2. Яковлев С.В., Яковлев В.Л. Современная антибактериальная терапия в таблицах. Consilium Medicum: антибактериальная терапия 2009.11(4). 3. Адаптировано: Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под редакцией Странуцкого Л.С., Белоусова Ю.Б., Колова С.Н. Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 464 с. 4. Croom K., Goa L. Levofloxacin. A review of its use in the treatment of bacterial infections in the United States. Drugs 2003; 63: 2769-2802. 5. Liu H.H. Safety Profile of the Fluoroquinolones. Focus on Levofloxacin. Drug Saf 2010;33(5):353-69.

* Швейцарский подход к качеству

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников

RU1212070032

 **SANDOZ**

a Novartis company

123317 Москва, Пресненская набережная, дом 8, строение 1, комплекс «Город столиц»
8-9 этаж, ЗАО «Сандоз», тел.: (495) 660-75-09, www.sandoz.ru

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Реклама

Российский опыт применения лекарственного препарата Цернилтон® в лечении ДГПЖ и хронического простатита

А.М. ДЫМОВ

Адрес для переписки: Алим Мухамедович Дымов, alimdv@mail.ru

В статье представлен обзор отечественных исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности микробиологически ферментированного экстракта пыльцы разнovidных растений (препарата Цернилтон®). Результаты исследований свидетельствуют об эффективности включения препарата Цернилтон® в комплексную терапию больных с хроническим простатитом и доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Во всех исследованиях Цернилтон® хорошо переносился пациентами.

Ключевые слова: хронический простатит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, фитотерапия, Цернилтон®

Лечение хронического простатита и доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) остается одной из наиболее актуальных задач современной урологии. Хронический простатит и ДГПЖ занимают на сегодняшний день первое место среди всех доброкачественных поражений простаты [1, 2]. К росту числа мужчин, страдающих хроническим простатитом и ДГПЖ, ведут уменьшение физической активности, вредные привычки, избыточная масса тела, хронический стресс, бесконтрольный прием лекарств,

а также отмеченная тенденция к увеличению числа мужчин пожилого и старческого возраста [2–4]. Согласно данным зарубежных и отечественных авторов, от 20 до 35% мужчин в возрасте от 20 до 40 лет страдают хроническим простатитом, а среди мужчин в возрасте старше 50 лет хронический простатит является наиболее распространенным заболеванием [1, 5].

Цернилтон® – фитопрепарат для лечения простатита и ДГПЖ

В лечении больных хроническим простатитом большую роль игра-

ет консервативная терапия, при этом все чаще отдается предпочтение препаратам растительного происхождения, эффективность которых выше или сравнима с традиционной антибактериальной терапией, в то время как вероятность возникновения побочных эффектов минимальна.

Одним из наиболее часто применяемых фитотерапевтических препаратов является микробиологически ферментированный экстракт пыльцы разнovidных растений (лекарственный препарат Цернилтон®) [6–9]. Активным компонентом препарата Цернилтон® является гидрофильная (Graminex® G60) и липофильная (Graminex® GFX) фракции микробиологически ферментированного экстракта пыльцы разнovidных растений. Гидрофильная фракция Graminex® G60 способствует ингибированию ферментов циклооксигеназы и 5-липооксигеназы, содействующих превращению арахидоновой кислоты в лейкотриены и простагландины – важнейшие медиаторы воспаления [8]. Этим обусловлены противоотечный и противовоспалительный эффекты препарата Цернилтон®. Липофильная фрак-

ция Graminex® GFX способствует блокированию 5-альфа-редуктазы, тем самым замедляя рост клеток предстательной железы при ДГПЖ. На сегодня Цернилтон® является одним из наиболее часто назначаемых препаратов для лечения ДГПЖ и хронического простатита [3, 7, 10, 11].

За рубежом опубликовано большое количество исследований клинической эффективности и безопасности применения препарата Цернилтон® [3, 8, 10, 11]. В последнее время в отечественной урологии также проведено значительное количество исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности препарата Цернилтон® в лечении хронического простатита и гиперплазии простаты [4, 12–15].

Эффективность включения препарата Цернилтон® в комплексную терапию хронического бактериального простатита

В 2006 г. в ММА им. И.М.Сеченова было проведено исследование, включавшее 46 пациентов с хроническим бактериальным простатитом [12], которые были разделены на 2 группы. Первой группе (n=24) в течение полутора месяцев проводилась традиционная антибактериальная терапия, вторая группа (n=22) получала Цернилтон® в составе комплексного лечения в течение 3 месяцев по 1 таблетке 3 раза в день.

Результаты оценивались по шкале Национального института здравоохранения США NIH-CPSI (National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index) по критериям боли, дизурии и качества жизни, а также при помощи ультразвукового исследования с оценкой объема простаты. Через три месяца после начала лечения данные анкетирования по критериям боли, дизурии и качества жизни в первой группе составили соответственно $4,3 \pm 1,1$ и $3,9 \pm 0,7$ ($p = 0,002$), $2,5 \pm 0,8$ и $2,0 \pm 0,7$ ($p = 0,005$), $5,25 \pm 1,6$ и $4,5 \pm 1,1$ ($p = 0,001$) балла. Во второй группе данные показатели состави-

ли $4,1 \pm 1,3$ и $2,0 \pm 0,6$ ($p < 0,001$), $2,5 \pm 0,8$ и $1,0 \pm 0,3$ ($p < 0,001$), $5,5 \pm 1,5$ и $1,9 \pm 0,6$ ($p < 0,001$) балла. Объем простаты V_{prost} в первой группе до и после лечения составил $23,2 \pm 5,1$ и $21,4 \pm 3,3$ см³, во второй группе – $24,3 \pm 4,9$ и $18,8 \pm 2,7$ см³ соответственно. При анализе посева секрета простаты исходный патоген был обнаружен в 5 (20,8%) и 3 (13,6%) случаях соответственно.

Результаты данного исследования позволяют сделать вывод о повышении эффективности лечения при использовании растительного препарата Цернилтон® по сравнению с традиционной терапией.

Эффективность препарата Цернилтон® в лечении ДГПЖ и хронического простатита

В 2007 г. на базе Клиники урологии ММА им. И.М.Сеченова было проведено открытое сравнительное исследование эффективности и переносимости препарата Цернилтон® в лечении больных ДГПЖ и хроническим простатитом [14]. Пациенты были разделены на 3 группы. Группе 1 (n=31, средний возраст $56,1 \pm 5,5$ года) был назначен Цернилтон® по 2 таблетки 3 раза в день в течение 3 месяцев. Группа 2а (n=32, средний возраст $34,0 \pm 6,3$ года), в которую вошли пациенты с хроническим бактериальным простатитом, помимо консервативной антибактериальной терапии получала Цернилтон® по 1 таблетке 3 раза в день (длительность антибактериальной терапии составляла не менее 8 недель). Пациентам с хроническим бактериальным простатитом в группе 2б (n=30, средний возраст $33,4 \pm 6,2$ года) было назначено стандартное антибактериальное лечение в течение не более 2 месяцев.

Обследование пациентов проводилось до лечения и через 3 месяца после его начала. Эффективность терапии пациентов группы 1 оценивалась по Международной шкале оценки простатических симптомов (International prostate symptom score, IPSS) с определением качества жизни

(QoL), содержания общего простатспецифического антигена (ПСА), выполнялась урофлоуметрия с измерением максимальной (Q_{max}) и средней (Q_{ave}) объемных скоростей мочеиспускания, измерялись объем остаточной мочи (V_{res}) и объем предстательной железы (V_{prost}). В группах 2а и 2б эффективность проводимой терапии оценивалась по шкале NIH-CPSI по показателям боли, дизурии и качества жизни, также было проведено измерение объема остаточной мочи и предстательной железы.

До проведения терапии и через три месяца после ее начала было проведено сравнение результатов обследования пациентов. В группе 1, где проводилась монотерапия препаратом Цернилтон®, показатели IPSS составили $11,29 \pm 3,03$ и $9,16 \pm 2,79$ балла соответственно ($p < 0,001$). Было также зафиксировано достоверное снижение индекса QoL – с $3,71$ до $2,74$ ($p < 0,001$). Полученные данные позволяют сделать вывод о значительном улучшении показателей мочеиспускания у пациентов, получавших Цернилтон®. При этом было отмечено улучшение других показателей: Q_{max} и Q_{ave} повысились на $8,1\%$ и $3,4\%$ соответственно, у 4 пациентов ($12,9\%$) полностью нормализовался Q_{max} . Объем остаточной мочи V_{res} снизился на $24,9\%$, а средний объем простаты V_{prost} уменьшился с $51,74 \pm 13,13$ до $45,26 \pm 12,74$ см³ ($p < 0,001$), то есть снизился на $12,5\%$.

Для оценки влияния проводимого лечения на эректильную функцию было проведено также анкетирование по шкале Международного индекса эректильной функции. В группе 1 улучшение данного параметра составляло около $6,6\%$. Побочный эффект от применения препарата Цернилтон® (тошнота) был выявлен в 1 ($3,2\%$) случае.

В группе 2а показатели боли, дизурии и качества жизни по шкале NIH-CPSI составили $4,19 \pm 1,14$ и $2,03 \pm 0,59$, $2,5 \pm 0,84$ и $1,13 \pm 0,33$, $5,44 \pm 1,36$ и $1,88 \pm 0,61$ балла соответственно ($p < 0,001$). В группе 2б аналогичные параметры проде-

Данные отечественных исследований растительного препарата Цернилтон® (микробиологически ферментированного экстракта пыльцы разнообразных растений) подтверждают его эффективность и безопасность в лечении хронического простатита и ДГПЖ.

монстрировали меньшую динамику: $4,4 \pm 1,1$ и $4,03 \pm 0,81$, $2,47 \pm 0,77$ и $2,03 \pm 0,67$ балла для показателей боли и дизурии ($p < 0,05$), показатель качества жизни изменился более существенно – с $5,3 \pm 1,47$ до $4,6 \pm 0,61$ балла ($p = 0,001$). Анализ объективных показателей мочеиспускания продемонстрировал лучшую динамику в группе 2а, где пациенты наряду с антибиотиками получали в составе комплексной терапии Цернилтон®. Было также отмечено значительное уменьшение объема простаты V_{prost} у исследуемых 2а группы: с $24,16 \pm 4,33$ до $19,53 \pm 2,82$ см³ ($p < 0,001$), в то время как у пациентов, получающих монотерапию антибиотиками, динамика данного показателя составила $22,43 \pm 3,63$ и $21,8 \pm 2,78$ см³ до и после лечения соответственно ($p < 0,05$). Эректильная функция у больных 2а группы достоверно улучшилась с $24,03 \pm 3,02$ до $26,22 \pm 1,91$ балла ($p < 0,001$), в 2б группе – с $24,43 \pm 3,05$ до $25,03 \pm 3,91$ балла ($p < 0,05$), что свидетельствует о менее выраженной положительной динамике у пациентов, получавших исключительно антибактериальную терапию. Для достоверного выявления нежелательных явления применения препарата Цернилтон® оценивались отдельно, после отмены антибактериальных средств; при этом никаких побочных эффектов в группе 2а выявлено не было.

Анализ проведенного открытого исследования позволяет сделать вывод об эффективности и безопасности применения препарата

Цернилтон® в лечении доброкачественных заболеваний простаты. В урологическом центре Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко были проанализированы результаты консервативного лечения 72 пациентов с хроническим простатитом и ДГПЖ, проходивших лечение с августа 2006 по январь 2007 г. [15]. Пациенты были разделены на 3 группы: первая группа – 29 (40,3%) пациентов с ДГПЖ, вторая группа – 23 (31,9%) пациента с хроническим простатитом, получавших Цернилтон® в составе комплексной терапии, третья группа – 20 (27,8%) пациентов с хроническим простатитом, получавших терапию без применения препарата Цернилтон®. Всем пациентам, включенным в исследование, до и после лечения было проведено комплексное обследование, включавшее сбор анамнеза, общий осмотр, пальцевое ректальное исследование предстательной железы, анкетирование по шкале IPSS, урофлоуметрию для оценки средней (Q_{ave}) и максимальной (Q_{max}) скорости мочеиспускания, определение объема остаточной мочи, уровня ПСА и другие.

В первой группе (средний возраст $59,6 \pm 2,1$ года) средний балл по шкале IPSS на момент включения в исследование составлял $16 \pm 0,3$, QoL – $4 \pm 0,4$ балла. Среднее значение Q_{max} возросло на 2,6 мл/с через 2 месяца после начала терапии и на 4,9 мл/с – через 6 месяцев. Среднее количество остаточной мочи уменьшилось на 15 мл.

Во второй группе (средний возраст $35,3 \pm 1,2$ года) положительный эффект был отмечен у 78,4% пациентов через 2 месяца и у 87,4% – через 6 месяцев. При этом было отмечено увеличение Q_{max} на 6,9 мл/с через 2 месяца и на 8,1 мл/с – через 6 месяцев, индекс IPSS снизился на 6,9 балла. Кроме того, было зафиксировано уменьшение среднего объема простаты – на $10,2 \pm 0,4$ см³ и объема остаточной мочи – на $15,1 \pm 0,3$ мл.

В третьей группе (средний возраст $36,2 \pm 2,1$ года) в единичных случа-

ях было отмечено симптоматическое улучшение (уменьшение неприятных ощущений в мошонке, снижение чувства дискомфорта над лоном и другие).

В ходе исследования и в течение 6 месяцев после применения препарата Цернилтон® не было отмечено каких-либо побочных эффектов и аллергических реакций. Полученные результаты свидетельствуют о безопасности и эффективности применения препарата Цернилтон® в лечении хронического простатита и ДГПЖ, причем влияние у пациентов с хроническим простатитом выражено в большей степени.

Сравнение эффективности применения различных доз препарата Цернилтон®

В 2008 г. в НИИ урологии и на кафедре урологии ММА им. И.М. Сеченова было проведено открытое рандомизированное исследование по сравнению эффективности применения препарата Цернилтон® в двух различных дозах [13]. В исследовании принимали участие 78 мужчин в возрасте 18–50 лет с доказанным хроническим простатитом (IIa) и длительностью заболевания не менее 6 месяцев. В первую группу вошли 55 пациентов (средний возраст $34,8 \pm 8,79$ лет), которые принимали Цернилтон® по 2 таблетки 3 раза в день, во вторую (средний возраст $39,0 \pm 7,49$ лет) были включены 23 больных, которым препарат был назначен по 1 таблетке 3 раза в день.

В ходе исследования проводилась оценка как субъективных (шкала NIH-CPSI, QoL, IPSS), так и объективных (урофлоуметрия, секрет простаты, ультразвуковое исследование) параметров. Обследование проводилось до начала лечения, а также через 3 и 6 месяцев после его начала.

При анализе субъективных показателей по шкале NIH-CPSI в группах не было выявлено значимых различий (снижение показателей на 47% в группе 1 и на 48% в группе 2). Однако было

ЦЕРНИЛТОН®

Лекарственное средство
для лечения простатита и аденомы простаты

Результаты клинического исследования*
(пациенты с диагнозом простатит принимали по 2 таблетки 3 раза в день
в течение 3 месяцев):

Анализ объективных показателей:

- Уменьшение количества лейкоцитов в секрете предстательной железы на 71%
- Уменьшение объема остаточной мочи на 66%
- Статистически значимое уменьшение объема простаты на 9% (по данным ТРУЗИ)

Анализ субъективных ощущений:

- Уменьшение количества баллов по шкале NIH-CPSI с 20,2 до 12,5
- Уменьшение количества баллов по линейной шкале выраженности симптомов на 58%
- Уменьшение количества баллов по шкале частоты симптомов с 17,7 до 11,0



ЦЕРНИЛТОН® | таблетки

в аптеках РФ отпускается без рецепта, по 100 и 200 таблеток в упаковке

ЦЕРНИЛТОН® форте | капсулы

Новый препарат! В аптеках с 2013 года!

Лиши ПРОСТАТИТ права голоса!

Действующее вещество –
микробиологически ферментированный
экстракт пыльцы разнообразных растений,
содержащий гидрофильную и липофильную
фракции в соотношении 20:1

ЦЕРНИЛТОН® успешно применялся в
медицинских центрах IV Главного управления
Министерства здравоохранения СССР

ЦЕРНИЛТОН® производится в США
фармацевтическим концерном «Graminex LLC»
по стандартам GMP

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

Журнал «Экспериментальная и клиническая урология», 2010, №2, «Об эффективности лекарственного средства ЦЕРНИЛТОН® при хроническом неинфекционном простатите», О.И.Аполихин, А.В.Сивков, В.Н.Ощепков, Н.Г.Кешишев, Д.А.Бедретдинова



ООО Группа компаний «Граминекс – фарма»
Эксклюзивный представитель фармацевтического
концерна Graminex LLC (США) в РФ, странах СНГ и Балтии

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

выявлено достоверное различие при оценке субъективных ощущений по шкале качества жизни QoL: в группе 1 сумма баллов через 6 месяцев снизилась на 51%, в группе 2 – на 60% ($p < 0,001$). При анализе объективных параметров (Q_{max} и объем остаточной мочи) в группах 1 и 2 не было выявлено статистически значимых различий. Принимая во внимание тот факт, что данные показатели находились в пределах возрастной нормы, можно сделать вывод о том, что Цернилтон® безопасен в различ-

ных дозах и может оказывать позитивное влияние на параметры мочеиспускания.

Результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод, что Цернилтон® оказывает выраженное симптоматическое и противовоспалительное действие при лечении абактериального простатита (IIIa), которое сохраняется на протяжении как минимум 6 месяцев. Полученные данные подтверждаются как субъективными, так и объективными параметрами. Сравнительный анализ эффективности

двух доз препарата Цернилтон® свидетельствует о том, что двойная доза в большей степени способствует повышению качества жизни пациентов с хроническим простатитом.

Заключение

Данные отечественных исследований растительного препарата Цернилтон® еще раз подтверждают его эффективность и безопасность в лечении хронического простатита и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. ☺

Литература

- Krieger J.N., Ross S.O., Riley D.E. Chronic prostatitis: epidemiology and role of infection // *Urology*. 2002. Vol. 60. № 6. Suppl. P. 8–12.
- McNaughton Collins M., Barry M.J. Epidemiology of chronic prostatitis // *Curr. Opin. Urol.* 1998. Vol. 8. № 1. P. 33–37.
- Becker H., Ebeling L. Phytotherapy of BPH with Cernilton. Results of a controlled prospective study // *Urologe (b)*. 1991. Vol. 31. P. 113–116.
- Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Асламазов Э.Г., Ахвледуани Н.Д. Влияние препарата Цернилтон на эректильную функцию больных хроническим простатитом // Тезисы научных трудов Международного конгресса по андрологии. Сочи, 2006. С. 99.
- Лопаткин Н.А., Мартов А.Г. Состояние и перспективы развития урологической помощи в Российской Федерации // Материалы X Российского съезда урологов. М., 2002. С. 5–26.
- Buck A.C. Phytotherapy for the prostate // *Br. J. Urol.* 1996. Vol. 78. № 3. P. 325–326.
- Shoskes D.A. Phytotherapy in chronic prostatitis // *Urology*. 2002. Vol. 60. № 6. Suppl. 1. P. 35–37.
- Dutkiewicz S. Usefulness of Cernilton in the treatment of benign prostatic hyperplasia // *Int. Urol. Nephrol.* 1996. Vol. 28. № 1. P. 49–53.
- Shoskes D.A., Minickam K. Herbal and complementary medicine in chronic prostatitis // *World J. Urol.* 2003. Vol. 21. № 2. P. 109–113.
- Ueda K., Kinno H., Tsujimura S. Clinical evaluation of Cernilton on benign prostatic hyperplasia // *Hinyokika Kyo.* 1985. Vol. 31. № 1. P. 187–191.
- Wilt T., McDonald R., Ishani A. et al. Cernilton for benign prostatic hyperplasia // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000. Vol. 2. CD001042.
- Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Асламазов Э.Г., Ахвледуани Н.Д. Цернилтон в комплексном лечении хронического бактериального простатита // Тезисы научных трудов Международного конгресса по андрологии. Сочи, 2006. С. 93.
- Аполихин О.И., Аляев Ю.Г., Сивков А.Г. и др. Сравнительное клиническое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Цернилтон® у пациентов с хроническим неинфекционным простатитом // *Урология*. 2010. № 1. С. 29–33.
- Асламазов Э.Г., Ахвледуани Н.Д., Винаров А.З., Аляев Ю.Г. Цернилтон в лечении аденомы простаты и хронического простатита // *Урология*. 2007. № 1. С. 52–56.
- Шаплыгин Л.В., Сиваков А.А. Опыт применения препарата Цернилтон в лечении больных аденомой предстательной железы и хроническим простатитом // *Урология*. 2007. № 3. С. 35–38.

Cernilton® for the treatment of benign prostatic hypertrophy and chronic prostatitis in Russia

A.M. Dymov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Research Institute of Uronephrology and Human Reproductive Health

Contact person: Alim Mukhamedovich Dymov, alimdv@mail.ru

Russian studies of efficacy and safety of microbiologically fermented flower pollen extract (Cernilton®) were analyzed. The results of the studies demonstrated efficacy of Cernilton® as add-on therapy for chronic prostatitis and benign prostatic hypertrophy. Cernilton® was well-tolerated.

Key words: chronic prostatitis, benign prostatic hypertrophy, phytotherapy, Cernilton®

Международная конференция Урогенитальные инфекции и туберкулёз (Urogenital Infections and Tuberculosis)

**24–26 октября 2013 г.,
Новосибирск**



Организаторы:

- Российское общество урологов
- Европейская ассоциация урологов, секция урогенитальных инфекций (EAU/ESIU)
- Международное общество химиотерапии инфекций и рака (ISC)
- Азиатская ассоциация урогенитальных и передаваемых половым путем инфекций (UTI/STI)
- ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулёза» Минздрава России
- ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

В рамках конференции состоится заседание Международной согласительной комиссии, которая выработает единый взгляд на классификацию, диагностику, терапию, хирургическое лечение и диспансерное наблюдение больных мочеполовым туберкулёзом, а также создаст концепцию организации раннего выявления этих больных.

Планируется обсудить следующие вопросы:

1. Латентные урогенитальные инфекции: бактериологическая диагностика, осложнения, лечение.
2. Осложнённые урогенитальные инфекции, их профилактика и лечение.
3. Заболевания, передаваемые половым путём.
4. Инфекционно-воспалительные заболевания половой системы как причина бесплодия и сексуальной дисфункции. Вопросы своевременной диагностики и лечения.
5. Взаимосвязь инфекции и опухоли мочеполовой системы: ошибки диагностики, особенности терапии при сочетанном заболевании.
6. ДГПЖ и простатит – особенности диагностики и лечения, предоперационной подготовки.
7. Стандарты обследования и лечения больных урогенитальными инфекциями – не догма, но руководство к действию?
8. Эпидемиология, организация раннего выявления и диспансерное наблюдение больных мочеполовым туберкулёзом.
9. Классификация мочеполового туберкулёза.
10. Диагностика, терапия и хирургическое лечение урогенитального туберкулёза.
11. Полиорганый туберкулёз.
12. МЛУ при внелёгочном туберкулёзе.

Приглашаем присылать заявки на доклады и статьи по заявленной тематике. Фтизиоурологов диспансеров и стационаров приглашаем присылать отчёты по своей работе за один – три года, которые также будут опубликованы в материалах конференции. Статьи и заявки на доклады принимаются до **30 июня**. Оргвзнос для участников из России не предусмотрен.

Справки по телефонам:

+7 (383) 20 37 989, 20 37 993;

e-mail: urotub2013@yandex.ru

<http://uro.ru/meetings/23894.html>,

<http://www.uroweb.ru/meets/11248.html>



Лечение урологических заболеваний с позиции современной медицины

В феврале 2013 года состоялась VII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Рациональная фармакотерапия в урологии». В рамках мероприятия были рассмотрены актуальные вопросы диагностики, профилактики и лечения наиболее распространенных урологических заболеваний, представлены новинки фармацевтического рынка. Главные итоги события подводит ответственный секретарь конференции, д.м.н., профессор Т.С. ПЕРЕПАНОВА (заведующая отделом инфекционно-воспалительных заболеваний с группами клинической фармакологии и эфферентных методов лечения ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России).

Значение антибиотиков в современном мире

Первое пленарное заседание конференции было посвящено проблемам постоянного роста резистентных штаммов возбудителей мочевой инфекции и вопросам выбора оптимального антибактериального препарата. В своем программном докладе профессор О.И. АПОЛИХИН (директор ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава РФ) и профессор Т.С. ПЕРЕПАНОВА представили данные по возбудителям внебольничной инфекции мочевых путей (российское исследование «Дармис», 2011), а также собственные данные по бактериальному мониторингу в клинике НИИ урологии. Обеспокоенность вызывает рост штаммов бета-лактамаз расширенного спектра. При этом детекция бета-лактамаз обнаруживается у основных возбудителей мочевой инфекции (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, а также *Acinetobacter*, *Burkholderia*, *Citrobacter*, *Enterobacter* и др.). Инфекции, вызван-

ные продуцентами бета-лактамаз, характеризуются высоким уровнем распространенности, летальности и возможностью передачи продуцентов от госпитальных к внебольничным штаммам. Авторы отметили возможность снижения продуцентов ферментов бета-лактамаз почти в 2 раза за счет прекращения использования антибиотиков цефалоспоринов всех 4 генераций в клинике в течение года и дольше.

Докладчики подчеркнули, что, назначая антимикробную терапию, следует выбирать препарат, способный преодолеть механизмы резистентности, а также соблюдать рекомендуемые схемы терапии (дозы, длительность, интервалы введения антимикробных препаратов). Кроме того, не следует проводить антибактериальную терапию при асимптоматической бактериурии, катетер-ассоциированной бактериурии, инфекции биопленок. Несоблюдение этих правил может приводить к росту устойчивости микроорганизмов.

Обобщил данные по распространению продуцентов бета-лактамаз в России профессор Р.С. КОЗЛОВ (директор НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии). Так, частота продукции БЛРС среди госпитальных штаммов возбудителей составила 70,1% (n = 726), в том числе *K. pneumoniae* – 90% (n = 334) и *E. coli* – 67,4% (n = 205). Профессор Р.С. Козлов отметил, что современные методы диагностики позволяют ускорить процесс выявления возбудителей инфекции. Одним из перспективных диагностических методов является метод времяпролетной масс-спектрометрии с лазерной десорбцией/ионизацией в матрице (MALDI-TOF), который может идентифицировать микроорганизмы непосредственно в первичном биологическом материале (моча, кровь). Конечно, это не



«Рациональная фармакотерапия в урологии – 2013»

отменяет необходимости определения резистентности к антибиотикам с помощью культурального исследования, однако обнаружение микроорганизмов в исследуемом материале (в сыворотке крови или в моче) позволит значительно раньше начать адекватную терапию, например, при сепсисе.

По мнению профессора Курта НАБЕРА (Германия), разумное применение существующих антибиотиков является единственным способом остановить развитие резистентности. Профессор К. Набер представил европейские данные о росте БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae* и предложил оптимизировать антибиотикотерапию, возродив «старые» антимикробные препараты: фосфомицин, нитрофурантоин, пивмециллин, нитроксолин. Кроме того, в ближайшем будущем можно ожидать появления новых схем терапии инфекции мочевых путей. Так, комплексное применение нового ингибитора бета-лактамаз авибактама и цефтазида снизило уровень минимальной подавляющей концентрации устойчивого штамма *Pseudomonas aeruginosa* в 4 раза, продемонстрировав равную клинико-лабораторную эффективность с комбинацией «имипенем + циластатин».

Необходимость рационального применения антимикробных препаратов подчеркнул также профессор С.В. ЯКОВЛЕВ (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, президент Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов). По его мнению, необходимо снизить объем использования антибиотиков, поскольку чрезмерное их потребление ведет к увеличению резистентности возбудителей и, как следствие, снижает эффективность лечения. Так, избыточным является назначение антимикробных препаратов при бессимптомной бактериурии, катетер-ассоциированной бактериурии и кандидурии.

Кроме того, нет необходимости в проведении профилактических курсов антибиотикотерапии при хронических мочевых инфекциях на фоне мочекаменной болезни, нейрогенных расстройств мочеиспускания, а также длительных курсов антимикробной терапии при остром неосложненном цистите. При прочих равных условиях предпочтительным для проведения лечения является антибиотик узкого спектра действия или препарат, который менее способен потенциально вызывать селекцию антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов.

Уросепсис

Одно из пленарных заседаний конференции было посвящено такой значимой проблеме в урологии, как диагностика и лечение уросепсиса. Согласно данным, представленным в докладе профессора В.Б. БЕЛОБОРОДОВА (д.м.н., кафедра инфекционных болезней ГБОУ ДПО РМАПО), уросепсис составляет 15–20% всех случаев сепсиса, в 60% случаев заболевание заканчивается летальным исходом. Как отметила профессор Н.В. БЕЛОБОРОДОВА (НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского РАМН), в настоящее время в мире наблюдается рост септических осложнений и рост смертности от сепсиса, которая превышает смертность от инфаркта миокарда или инсульта в 5 раз. Среди факторов, способствующих развитию уросепсиса, следует выделить инфекции паренхиматозных органов (пиелонефрит, острый бактериальный простатит), диагностические процедуры (биопсия предстательной железы), имплантацию искусственных материалов (катетеры, стенты) и др.

Докладчики подчеркнули, что важным инструментом диагностики является определение уровня сывороточного прокальцитонина – надежного маркера бактериальных инфекций и сепсиса. Основными принципами

антимикробной терапии сепсиса является ее раннее начало (в течение часа после клинической диагностики) и назначение активного антибиотика, способного преодолевать известные механизмы резистентности бактерий. После получения данных посева и чувствительности (обычно на 2–3-и сутки) режим терапии корректируется. Кроме того, следует ограничить применение препаратов (особенно комбинаций), обладающих нефротоксичностью (аминогликозиды, ванкомицин). Для гемофильтрации необходимо использовать препараты, подходящие для продленной или постоянной инфузии, связывающиеся с белками или имеющие продолжительный период полувыведения.

Современная фармакотерапия нарушений мочеиспускания у мужчин и эректильной дисфункции

Хронический простатит и синдром хронической тазовой боли считаются серьезной медико-социальной проблемой, поскольку приводят к значительному снижению качества жизни мужчин. Вольфганг ВАЙДНЕР (Германия) привел данные об этиологически значимых возбудителях простатита, а также проанализировал европейские руководства, касающиеся лечения простатита и синдрома хронической тазовой боли. В них подчеркивается, что выбор оптимального антибиотика основывается на знании уровня резистентности возбудителя и особенностей фармакокинетики препаратов.

Возможностям комбинированной терапии симптомов нарушения мочеиспускания, ассоциированных с доброкачественной гиперплазией простаты (ДГПЖ) и эректильной дисфункцией, был посвящен доклад профессора А.А. КАМАЛОВА и Б.Е. ОСМОЛОВСКОГО (НИИ урологии Минздрава РФ). Авторы представили данные, согласно которым повышение простат-

урология



специфического антигена больше 1,5 нг/мл свидетельствует о пролиферативной активности и степени прогрессии гиперплазии. Авторы рекомендовали назначение, помимо альфа-1-адреноблокаторов и ингибиторов 5-альфа-редуктазы, также ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа с целью улучшения кровоснабжения и, соответственно, мочеиспускания, независимо от того, страдает пациент эректильной дисфункцией или нет.

Доказательства нормализации эндотелиальной функции при длительном применении ингибитора фосфодиэстеразы 5 типа (уденафила) привел профессор И.А. КОРНЕЕВ (Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова). Результаты клинических исследований свидетельствуют об эффективности длительного применения ингибитора фосфодиэстеразы 5 типа не только в терапии эректильной дисфункции, но и при лечении ДГПЖ, хронического простатита, а также в комплексе с антимиокардиновыми препаратами (оксибутинин) для детрузорной релаксации.

Альтернативные методы лечения мочевого инфекции

Возможности фитотерапии рассмотрел в своем докладе профессор Михаэль ПОПП (Германия). Он познакомил участников конференции с результатами новых исследований применения фитопрепаратов для лечения урологических заболеваний. Так, например, фитопрепарат Канефрон Н подтвердил свои антиадгезивные, противовоспалительные, диуретические, спазмолитические и нефропротективные свойства, что позволяет рекомендовать его для лечения и профилактики мочевого инфекции, в частности бактериального цистита.

Профессор Д.А. СЫЧЕВ (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова) рассмотрел возможности применения препаратов клюквы, содер-

жащих проантоцианидины, для профилактики рецидивов мочевой инфекции.

Профессор Т.С. Перепанова представила данные нового многоцентрового российского исследования по применению препарата интерферона при хроническом бактериальном цистите. Препарат Генферон, состоящий из интерферона альфа-2b, таурина и бензокаина, получали 86 пациентов с хроническим циститом из 6 центров разных клиник России. Проводимое лечение позволило эффективно купировать клинические симптомы заболевания и нормализовать лабораторные показатели, было отмечено достоверное снижение числа рецидивов цистита.

Профессор А.В. ЗАЙЦЕВ (МГМСУ им. А.И. Евдокимова) отметил роль иммунопрофилактики в лечении инфекций мочевых путей и познакомил участников конференции с результатами метаанализа 11 исследований по применению вакцин при инфекциях мочевых путей, из которых 7 было проведено по вакцине Уро-Ваксом, представляющей собой лиофилизат 18 штаммов кишечной палочки. На фоне применения препарата показано снижение частоты рецидивов инфекций на 34–52%, уменьшилась потребность в назначении антибиотиков, а также частота развития лейкоцитурии, бактериурии, дизурии.

Профессор В.П. АВДОШИН (РУДН) представил данные по профилактике рубцово-склеротических осложнений после оперативных вмешательств на верхних мочевых путях. Пациентам проводили антисклеротическую терапию препаратом Лонгидаза 3000 МЕ 1 раз в 3 дня. Помимо этого больные после операции на 2-е сутки получали магнитно-лазерную терапию на область послеоперационной раны. Авторы привели морфологические и рентгенологические доказательства эффективности применения

данного подхода в послеоперационном периоде.

Итоги конкурса молодых ученых

В рамках конференции проводился конкурс молодых ученых, в котором приняли участие 11 человек. Первое место заняла аспирантка Н.А. ВИНАРОВА (РМАПО) за исследование о роли инфекции в этиопатогенезе интерстициального цистита/синдрома болезненного мочевого пузыря. Ей вручили сертификат на поездку в Милан для участия в конгрессе Европейской урологической ассоциации. Второе место было присуждено врачу-урологу, сотруднику НИИ урологии Г.А. КОВЧЕНКО за научную работу «Трансректальная биопсия предстательной железы у пациентов, регулярно принимающих препараты, содержащие ацетилсалициловую кислоту в низкой дозе». Третье место получила студентка 5-го курса Кемеровской государственной медицинской академии Ю.В. ЗЕНИНА, представившая доклад об особенностях лечения инфекций мочеполовых путей в амбулаторных условиях.

Заключение

Всего в этом году в работе конференции приняли участие свыше 1500 врачей (в том числе более 800 человек присоединились к онлайн-трансляции конференции в Интернете). Среди них не только отечественные специалисты, но и коллеги из Украины, Беларуси, Казахстана, Узбекистана, Виргинии. Мероприятие было востребовано не только урологами, но и врачами смежных специальностей – дерматовенерологами, гинекологами, терапевтами, клиническими фармакологами. Подобранный интерес медицинского сообщества подтвердил, что конференция вносит существенный вклад в распространение актуальной информации о современных аспектах фармакотерапии урологических заболеваний среди широкого круга врачей, способствуя повышению их квалификации. ☺

Опыт применения Роватинекса у пациентов с мочекаменной болезнью

Препарат Роватинекс – это комбинированное лекарственное средство, содержащее 7 активных веществ – растительных терпенов. Стабильность состава гарантирует контролируемость и предсказуемость положительного результата, а также практически полное отсутствие побочных эффектов и лекарственных взаимодействий. Роватинекс оказывает литокинетическое, спазмолитическое, противовоспалительное и противомикробное действие. В исследовании приняли участие 100 пациентов с мочекаменной болезнью, которым был проведен сеанс дистанционной литотрипсии. Пациенты были разделены на 2 группы: основная группа (n = 50) получала препарат Роватинекс (3 недели), контрольная группа (n = 50) – традиционное лечение. Эффективность терапии оценивалась по частоте возникновения почечной колики, срокам освобождения от конкрементов, динамике изменений в анализах крови.

На конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2013» были доложены результаты исследования (С.К. Яровой, Н.С. Александров, Р.Р. Максудов, ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России) эффективности применения фитопрепарата Роватинекс у больных мочекаменной болезнью.

На фоне применения препарата Роватинекс частота возникновения почечных колики была значительно меньше (80%) по сравнению с контрольной группой (93%). Самостоятельное отхождение конкрементов мочеточника вне зависимости от его локализации на фоне приема Роватинекса произошло в 73% случаев (против 32% в контрольной группе). При локализации камня в нижней трети мочеточника вероятность его отхождения на фоне назначения Роватинекса возросла до 83% (51% на фоне традиционного лечения). Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о том, что при-

менение препарата Роватинекс снижает частоту почечных колики, включение препарата в комплексную литокинетическую терапию может снижать потребность в применении спазмолитических и обезболивающих средств. Кроме того, Роватинекс не оказывает влияния на изменения параметров функционального состояния почек, а также способствует более быстрому отхождению камней. Можно говорить о высокой эффективности применения препарата Роватинекс у пациентов, которым было проведено оперативное лечение по поводу мочекаменной болезни. 🌐

The
ROWA
Group

Производитель: Рова Фармасьютикалс Лтд, Ирландия

РОВАТИНЕКС

назначается взрослым и детям с 6 лет

Доказанный литокинетический эффект

При уrolитиазе Роватинекс увеличивает долю пациентов с полным освобождением от камней в 2,8 раза*

Традиционная терапия

Терапия + Роватинекс



● без динамики

● выход камней

*Н.К. Дзеранов, А.В. Сивков и соавт. "Результаты применения препарата Роватинекс у больных уролитиазом". Журнал "Экспериментальная и клиническая урология" (№4' 2011)



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

Подробнее на www.rowatinex.ru



МЕДИНТОРГ
акционерное общество

Официальный дистрибьютор - ЗАО "Мединторг" +7 (495) 921-25-15 | www.medintorg.ru



Урогенитальные инфекции в урологии

Новые стандарты лечения и клинические рекомендации по диагностике и терапии урогенитальных инфекций были представлены на симпозиуме, прошедшем при поддержке компании Astellas. Особое внимание было уделено алгоритмам назначения и схемам антибактериальной терапии при таких распространенных заболеваниях, как урогенитальная хламидийная и микоплазменная инфекции, негонококковый уретрит и хронический простатит.

Урогенитальная хламидийная и микоплазменная инфекции: клинические рекомендации и стандарты оказания медицинской помощи

Одним из главных направлений развития здравоохранения в настоящее время является разработка стандартов оказания медицинской помощи, а также национальных клинических рекомендаций. Основные положения клинических рекомендаций Российского общества дерматовенерологов и косметологов (2012), посвященных ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), и урогенитальными инфекциями¹, были представлены в докладе Маргариты Рафиковны РАХМАТУЛИНОЙ (д.м.н., зав. отделом инфекций, передаваемых половым путем, ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии»). В современных рекомендациях нашли отражение изменения в общих принципах диагностики и лечения урогенитальных инфекций. Так, нецелесообразным

признано применение биологических, химических и алиментарных провокаций с целью повышения эффективности диагностики и лечения урогенитальных инфекций. Для верификации диагноза и обнаружения антител к возбудителям урогенитальных инфекций не должны использоваться такие методы диагностики, как прямая иммунофлюоресценция (ПИФ) и иммуноферментный анализ (ИФА). При использовании молекулярно-биологических методов исследования контроль излеченности на основании методов амплификации РНК (НАСБА) необходимо проводить через 14 дней после окончания лечения, на основании методов амплификации ДНК (полимеразная цепная реакция (ПЦР), ПЦР в реальном времени) – не ранее чем через месяц после окончания лечения. Кроме того, лечение урогенитальных инфекций должно проводиться



Д.м.н. М.Р. Рахматулина

только в амбулаторных условиях путем назначения соответствующей антибактериальной терапии, а применение дополнительной (системной энзимотерапии, иммуномодулирующей, местной антисептической) терапии неоправданно. М.Р. Рахматулина подчеркнула, что, несмотря на принятые во многих странах мира программы по борьбе с ИППП, резкого снижения заболеваемости урогенитальной хламидийной

¹ РОДВК. Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. М.: Деловой экспресс, 2012. 112 с.



Сателлитный симпозиум компании Astellas

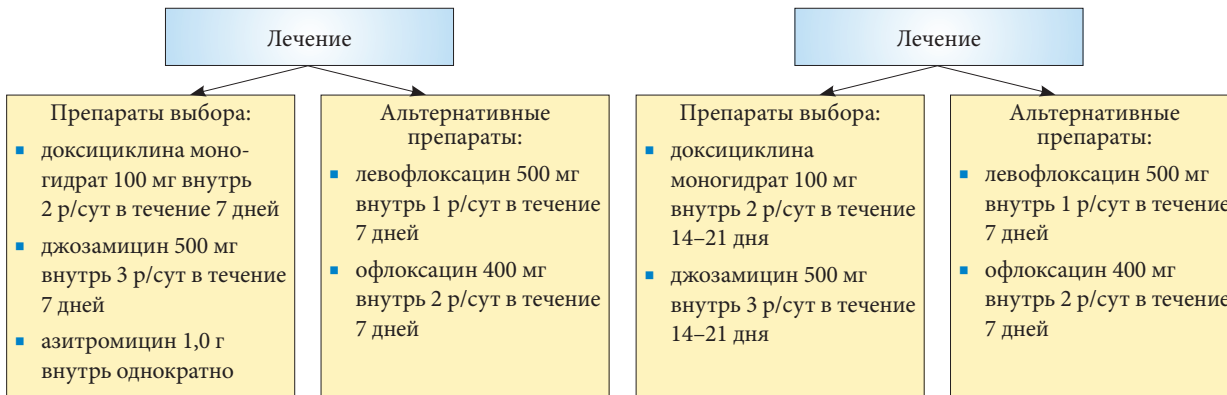


Рис. 1. Лечение хламидийной инфекции нижних отделов мочеполовой системы, аноректальной области, хламидийного фарингита, хламидийного конъюнктивита

Рис. 2. Лечение хламидийной инфекции верхних отделов мочеполовой системы, органов малого таза и других органов

инфекцией не наблюдается. Распространенность хламидийной инфекции в общеврачебных клиниках по-прежнему составляет 3–5%, а в специализированных – 15–20%.

Для диагностики урогенитальной хламидийной инфекции рекомендованы молекулярно-биологические методы исследования, направленные на обнаружение специфических фрагментов ДНК и/или РНК *S. trachomatis*. При этом в рутинных исследованиях, а также для уточнения инфекционной этиологии бесплодия не следует использовать метод выделения *S. trachomatis* в культуре клеток.

Сам факт обнаружения микроорганизма у пациента или его полового партнера является показанием к проведению лечения всех половых партнеров. Последствия урогенитального хламидиоза при своевременно не диагностированных и не леченных формах достаточно опасны как для мужчин, так и для женщин. Ежегодно в Европе регистрируют около 1 млн случаев сальпингитов, из них 600 тыс. хламидийной этиологии; в 120 тыс. случаев инфекция приводит к так называемому механическому бесплодию; каждый новый эпизод обусловленного хламидиями воспаления в несколько раз увеличивает вероятность развития вторичного бесплодия. Именно поэтому

основной задачей антибактериальной терапии является полная эрадикация *S. trachomatis*. Только применение высокоэффективных и безопасных антибактериальных препаратов способно предотвратить осложнения и предупредить инфицирование других лиц.

Схемы лечения неосложненных и осложненных форм хламидийной инфекции представлены на рисунках 1 и 2. «Все препараты выбора – доксицилина моногидрат, джозамицина пропионат, азитромицин и левофлоксацин – входят в список жизненно важных лекарственных средств», – отметила М.Р. Рахматулина. Курс терапии осложненных форм хламидийной инфекции более продолжителен (от 14 до 21 дня) и зависит от выраженности клинических проявлений, результатов лабораторных и инструментальных исследований.

В настоящее время многочисленными эпидемиологическими и экспериментальными исследованиями доказано, что *M. genitalium*, так же как и *S. trachomatis*, является абсолютным патогеном, и основные подходы к диагностике и лечению этих инфекций схожи. К основным клиническим показаниям для обследования на *M. genitalium* относятся: клинические и/или лабораторные признаки уретрита/цервицита; кроме того, у мужчин – клинические

симптомы эпидидимита, простатита, а у женщин – клинические симптомы воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ); перинатальные потери, бесплодие в анамнезе и т.д.

Показанием к проведению лечения является идентификация *M. genitalium* с помощью молекулярно-биологических методов исследования у пациента или у его полового партнера. Схемы лечения заболеваний, вызванных *M. genitalium*, аналогичны схемам лечения осложненных форм хламидийной инфекции, с той лишь разницей, что курс терапии составляет 10 дней (рис. 3), а выбор препаратов крайне ограничен и определяется зарегистрированными показаниями, приведенными в инструкциях по медицинскому применению.

Ureaplasma spp. и *Mycoplasma hominis* являются условно-патогенными микроорганизмами. При определенных условиях они способны вызывать уретрит у мужчин (*U. urealyticum*), а также цервицит, цистит, ВЗОМТ и послеродовые, послеабортные осложнения у женщин. По данным современных эпидемиологических исследований, частота выявления *Ureaplasma* spp. и *Mycoplasma hominis* у клинически здоровых лиц не превышает 10–20%.

Показаниями к обследованию на *Ureaplasma* spp. и *Mycoplasma*

урология

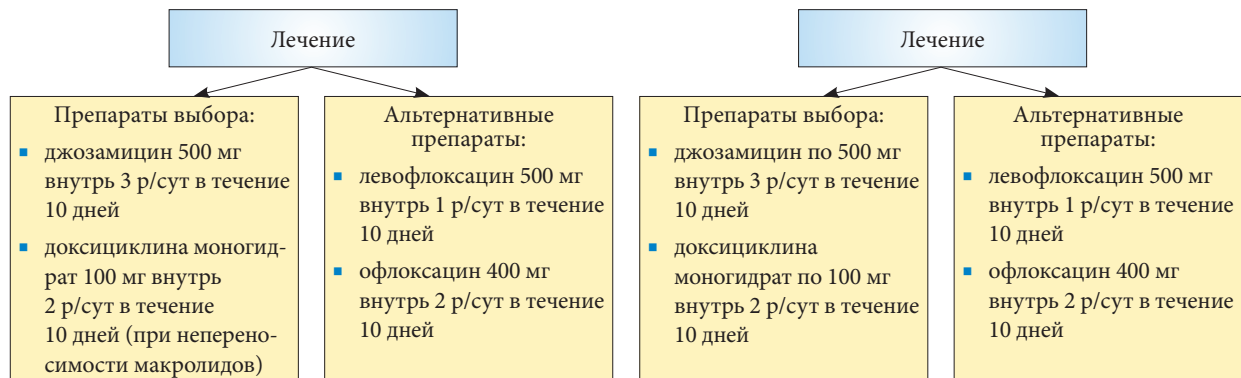


Рис. 3. Лечение заболеваний, вызываемых *Mycoplasma genitalium*

Рис. 4. Лечение заболеваний, вызываемых *Mycoplasma hominis* и/или *Ureaplasma* spp.

урология

hominis служат, прежде всего, наличие клинико-лабораторных признаков воспалительного процесса органов урогенитального тракта при отсутствии истинно-патогенных микроорганизмов, а также наличие бесплодия, невынашивания беременности и перинатальных потерь в анамнезе. Для верификации диагноза заболеваний, вызванных *Ureaplasma* spp. и *Mycoplasma hominis*, используются результаты культурального или молекулярно-биологических методов исследования. Обязательным также является микроскопическое исследование клинического материала из уретры, влагалища и цервикального канала, которое проводится с целью:

- оценки состояния эпителия уретры, влагалища, цервикального канала;
 - оценки степени лейкоцитарной реакции;
 - исключения сопутствующих ИППП (гонококковая инфекция, урогенитальный трихомоноз);
 - оценки состояния микробиоценоза урогенитальной системы.
- Лечение назначается при наличии клинико-лабораторных признаков инфекционно-воспалительного процесса, при котором не определены другие, более вероятные возбудители,

например, *C. trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*. При выявлении *M. hominis* и/или *Ureaplasma* spp. в количестве < 10⁴ КОЕ(ГЭ)/мл(г) и в отсутствие клинических и/или лабораторных признаков воспалительного процесса мочеполовой системы лечение не проводится. Однако даже при отсутствии клинических проявлений обследование на *Ureaplasma* spp. и *Mycoplasma hominis* и необходимое лечение назначается донорам спермы и пациентам при проведении репродуктивных технологий (ЭКО, амниоцентез, биопсия ворсин хориона).

М.Р. Рахматулина ознакомила участников симпозиума с результатами зарубежных и собственных исследований, посвященных оценке спектра чувствительности клинических штаммов *Mycoplasma hominis*, *U. urealyticum* и *U. parvum* к антибактериальным препаратам². Согласно зарубежным данным, наиболее высокую чувствительность данные микроорганизмы сохраняют к джозамицину, доксициклину и пристинамицину. Аналогичные результаты представлены и российскими исследователями: *M. hominis* продемонстрировала высокую чувствительность к доксициклину (100%) и джозамицину (100%),

U. urealyticum – к доксициклину (100%) и джозамицину (93,5%), *U. parvum* – к доксициклину (96,1%) и джозамицину (92,4%). «Таким образом, препаратами выбора для лечения заболеваний, вызванных *M. hominis* и/или *Ureaplasma* spp., являются доксициклин и джозамицин (рис. 4). Именно эти препараты внесены в стандарты по ведению пациентов с заболеваниями, вызванными микоплазмами, в том числе *M. genitalium*», – подчеркнула М.Р. Рахматулина, заметив, что в последнем случае все же препаратом выбора является джозамицин.

Большое значение имеет не только эффективность, но и безопасность, а также переносимость антибактериальных препаратов. В частности, доказано, что при приеме доксициклина гидрохлорида, широко используемого в клинической практике, высок риск развития эрозивно-язвенных поражений пищевода и желудка. В этой связи данный препарат запрещен к применению в ряде стран Европы, например в Швеции³. Понимая всю важность проблем безопасности лекарственной терапии, в российские новые клинические рекомендации включен только доксициклина моногидрат (Юнидокс Солютаб®).

² 19th European Congress of Clinical Microbiology and infectious Diseases. Helsinki, Finland. 16–19 May. 2009.

³ Al-Moffareh M.A., Al Mofleh I.A. Esophageal ulceration complicating doxycycline therapy // World J. Gastroenterol. 2003. Vol. 9. № 3. P. 609–611.



Сателлитный симпозиум компании Astellas

«Юнидокс Солютаб®» давно и с успехом применяется в клинической практике. Препарат обладает хорошей переносимостью, низкой токсичностью и высокой биодоступностью, что позволяет нам без опасений рекомендовать его

нашим пациентам», – подчеркнула М.Р. Рахматулина. В заключение М.Р. Рахматулина отметила, что если в отношении *S. trachomatis* и *M. genitalium* единственным и самым важным требованием к проведенной те-

рапии является эрадикация возбудителя, то в отношении *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma spp.* основным требованием к результатам лечения считается разрешение клинических и лабораторных признаков воспаления.

Уретрит и уретральный синдром

По данным, представленным в докладе профессора Тамары Сергеевны ПЕРЕПАНОВОЙ (д.м.н., зав. отделом инфекционно-воспалительных заболеваний с группами клинической фармакологии и эффективных методов лечения ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава РФ), на долю неспецифического негоноркоккового уретрита (НГУ) у мужчин приходится до 65% наблюдений. У мужчин неспецифический уретрит может сопровождаться гнойными или слизисто-гнойными выделениями из уретры, которым часто сопутствуют дизурия, жжение, зуд, возникающие через несколько дней или недель после полового акта. Уретрит у женщин характеризуется постепенным началом, неявной симптоматикой, наличием выделений из влагалища, болей внизу живота, развитием цервицита, вульвовагинита. НГУ у женщин, наряду с циститом и вагинитом, является одной из основных причин острой дизурии. Кроме того, наличие НГУ повышает риск передачи и заражения ВИЧ-инфекцией, увеличивает риск развития последующего бесплодия у женщин, а у мужчин НГУ впоследствии может привести к таким осложнениям, как эпидидимит, простатит, реактивный артрит и др.

Наиболее распространенными возбудителями НГУ являются *S. trachomatis* (11–43%), *M. genitalium* (9–25%), *Herpes simplex virus* (2–3%), *Adenovirus* (2–4%) и *Trichomonas vaginalis* (1–20%).

По мнению профессора Т.С. Перепановой, в настоящее время стандарт диагностики урогенитальной хламидийной инфекции включает молекулярно-биологические методы. Верификация возбудителя основана на выявлении ДНК и РНК микроорганизмов. Специфичность и чувствительность современных сертифицированных методов составляет 98–100%. Наиболее перспективным из них является метод ПЦР в реальном времени, позволяющий определять несколько мишеней в 1 пробе с их количественной оценкой.

Терапию НГУ следует проводить всем пациентам и их половым партнерам. Пациентам с НГУ следует предлагать обследование на сифилис и ВИЧ. Женщинам, контактировавшим с мужчиной с хламидийным уретритом, назначают антибактериальную терапию независимо от обнаружения у них хламидий⁴, поскольку риск инфицирования уже после первого полового контакта крайне высок, а симптоматика заболевания чаще всего скудная.

Лечение НГУ при своевременной диагностике процесса, как правило, не вызывает проблем, а основным препаратом является доксициклина моногидрат. У беременных, а также при непереносимости доксициклина целесообразно назначение макролидов, в частности джозамицина или азитромицина. Однако следует помнить, что, согласно данным современных исследований, например, профессора J. Schwebke, в 77% случаев эффективность од-



Профессор Т.С. Перепанова

нократной дозы азитромицина не удовлетворяет требованиям, предъявляемым ВОЗ и CDC к антибиотикам, используемым при лечении ИППП.

Неправильно подобранная тактика антибиотикотерапии, применение недостаточных доз и длительности приема антибиотиков нередко способствует развитию персистирующей инфекции. Реальное решение проблемы хронизации и осложнений часто бессимптомно протекающего НГУ видится в настойчивом внедрении в клиническую практику современных схем диагностики и лечения. Целесообразность строго следовать международным и российским рекомендациям, регламентирующим лечение урогенитальных инфекций и ИППП, не вызывает сомнений.

Описывая основы терапии урогенитальной хламидийной инфекции, профессор Т.С. Перепанова еще раз подчеркнула преимущества доксициклина моногидрата. Выполненный анализ литературы подтвердил, что с повышением

урология

⁴ Shahmanesh M., Moi H., Lassau F. 2009 European guideline on the management of male non-gonococcal urethritis // Int. J. STD AIDS. 2009. Vol. 20. № 7. P. 458–464.



VII Всероссийская научно-практическая конференция «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2013»

урология

чувствительности и специфичности молекулярно-биологических методов диагностики микробиологическая эффективность доксициклина практически не снижается, в то время как эффективность сверхкоротких курсов антибиотикотерапии все чаще вызывает сомнения.

Известно, что в соответствии с рядом европейских рекомендаций⁵ для лечения хламидийной инфекции нижних отделов мочеполовой системы препаратами выбора считаются:

- доксициклина моногидрат 100 мг 2 р/сут в течение 7 дней;
- джозамицин 500 мг 3 р/сут также в течение 7 дней;
- азитромицин 1,0 г внутрь однократно.

Весьма ответственной, учитывающей риск роста резистентности так называемых атипичных микроорганизмов и недостаточно высокий уровень эрадикации возбудителя ИППП представляется позиция канадских экспертов. Исходя из интересов обеспечения безопасности пациента с неосложненной урогенитальной хламидийной инфекцией, однократное применение азитромицина возможно исключительно в случае ожидаемой низкой комплаентности пациента. Основными же средствами терапии, по версии канадских экспертов, являются доксициклин, а у беременных – амоксициллин или альтернативный азитромицину макролид⁶.

Согласно российским рекомендациям¹, для лечения хламидийной инфекции нижних отделов мочеполовой системы препаратами выбора являются:

- доксициклина моногидрат 100 мг внутрь 2 р/сут в течение 7 дней;
- джозамицин 500 мг внутрь 3 р/сут в течение 7 дней;

- азитромицин 1,0 г внутрь однократно.

Таким образом, как в международных, так и в отечественных рекомендациях препаратом выбора является доксициклина моногидрат. По словам профессора Т.С. Перепановой, препарат Юнидокс Солютаб® обладает рядом известных преимуществ:

- минимально раздражает желудочно-кишечный тракт (ЖКТ);
- обладает оптимальной фармакокинетикой, прежде всего, за счет стабильной биодоступности (100%);
- имеет удобный способ приема – в виде таблеток или жидкой лекарственной формы (раствор, суспензия), а время его приема не зависит от времени приема пищи.

Профессор Т.С. Перепанова остановилась также на вопросах тактики ведения рецидивирующего уретрита и смешанных инфекций. Рецидивирующий уретрит развивается через 30–90 дней после острого НГУ и встречается у 10–20% пациентов. Для лечения рецидивирующего уретрита рекомендуются двух- и трехнедельные курсы макролидов с инициальным пятидневным курсом терапии метронидазолом⁷. Согласно новым отечественным рекомендациям (2012)¹, доксициклин и джозамицин, а в ряде случаев парентеральная форма азитромицина назначаются также в течение 14–21 дня. Предпочтительным является следующий режим терапии: джозамицин 500 мг 2–3 р/сут в течение 14 дней или азитромицин 1,0 г 1 раз в неделю в течение 3 недель (данная рекомендация не прописана в инструкции, утвержденной FDA и EMEA). Что касается лечения смешанных инфекций, когда наряду с *S. trachomatis* наблюдаются другие патогены, в частности мико-

плазмы, монотерапия нередко представляется малоэффективной. В данной клинической ситуации целесообразно назначение доксициклина или джозамицина в комбинации с цефиксимом при неосложненной инфекции или – при осложненной инфекции – с цефтриаксоном, учитывая относительно высокую вероятность сопутствующей гонококковой инфекции. В случае выявления трихомонад, естественно, в схемы лечения включаются препараты целенаправленного анти-трихомонадного действия.

Переходя к вопросу диагностики и лечения уретрита микоплазменной этиологии, профессор Т.С. Перепанова отметила, что патогенность *M. hominis* и *U. urealyticum* связана с изменением антигенного состава мембран микоплазм и с массивностью их диссеминации в очаге инфекции $\geq 10^5$ КОЕ (ГЭК)/мл. К абсолютным патогенам относится *M. genitalium*. Микроорганизм является доказанным возбудителем ИППП, ассоциированным с уретритом, цервицитом и, вероятно, с восходящими осложнениями у женщин. Схемы лечения уретрита, вызванного *M. genitalium*, представлены на рисунке 5, а препаратом выбора, несомненно, является джозамицин, длительность применения которого при неосложненной инфекции составляет 10 дней. В то же время, отметила профессор Т.С. Перепанова, используемые некоторыми специалистами для лечения ИППП хламидийной и микоплазменной этиологии фторированные хинолоны ни в одной стране мира, в том числе и в России, не являются препаратами, разрешенными к рутинному применению при урогенитальной хламидийной инфекции указанной этиологии. Данная группа жизненно важных препа-

⁵ Lanjouw E., Ossewaarde J.M., Stary A. et al. 2010 European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections // Int. J. STD AIDS. 2010. Vol. 21. № 11. P. 729–737.

⁶ Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections (Updated Jan 2010). Ottawa: Public Health Agency of Canada // www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti-its/cgsti-ldcits/index-eng.php

⁷ Sexually transmitted infections // Grabe M., Bishop M.C., Bjerklund-Johansen T.E. et al. Guidelines on urological infections. European Association of Urology, 2009. P. 78.



Сателлитный симпозиум компании Astellas

ратов может применяться исключительно при неэффективности препаратов выбора – в первую очередь доксицилина и, конечно, макролидов. Отмечено, что качественных, широкомасштабных исследований, посвященных оценке эффективности фторхинолонов при неосложненной урогенитальной инфекции, не проводилось. «Эффективным и безопасным препаратом для лечения негонokokкового уретрита считается джозамицин (Вильпрафен®) – оригинальный природный 16-членный макролид. Препарат обладает высокой активностью *in vitro* в отношении *S. trachomatis*, *M. genitalium*, *M. hominis*, *U. urealyticum*. Его эффективность при лечении как хламидийной, так и микоплазменных инфекций подтверждена в клинических исследованиях, в том числе использующих для диагностики излеченности наиболее чувствительные молекулярно-биологические методы. Джозамицин отлича-

ют низкие значения минимальных ингибирующих концентраций в отношении всех внутриклеточных возбудителей урогенитальной инфекции. Препарат обладает высокой липофильностью, хорошо проникает через биологические мембраны и накапливается в тканях, отличаясь высокой концентрацией (концентрация в макрофагах, моноцитах и нейтрофилах в 20 раз выше, чем сывороточная). Джозамицин не обладает перекрестной резистентностью с 14- и 15-членными макролидами, если данный тип устойчивости обусловлен эффлюксом препарата из бактериальной клетки (М-фенотип). Препарат имеет благоприятный профиль безопасности: он в минимальной степени изменяет нормальную флору ЖКТ, а также безопасен и разрешен к применению как во время беременности, так и в период грудного вскармливания», – подчеркнула профессор Т.С. Перепанова. В отличие от

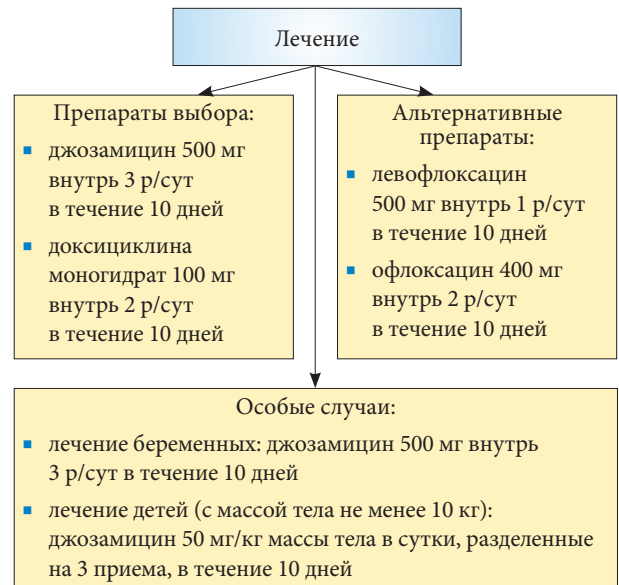


Рис. 5. Схема лечения уретрита, вызванного *Mycoplasma genitalium*

ряда полусинтетических макролидов, джозамицин не оказывает выраженного повреждающего воздействия на гепатоциты.

Хронический простатит: клинические и иммунологические аспекты

Как отметил профессор Владимир Александрович БОЖЕДОМОВ (д.м.н., кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФППО ВГБУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» и кафедра клинической андрологии ФПКМР РУДН), наиболее частой причиной рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей у мужчин является хронический бактериальный простатит. Европейские урологи рекомендуют использовать классификацию NIDDK, предложенную Национальным институтом здоровья (НИН), в которой бактериальный простатит с подтвержденной или предполагаемой инфекцией (ХБП) отличается от синдрома хронической тазовой боли (СХТБ/ХП) (табл.). Основными жалобами, позволяющими первично диагностиро-

вать простатит, считаются боль в простате или в промежности, боль, локализованная в мошонке и в яичках, в пенисе, в нижней части живота и пояснице, а также симптомы со стороны нижних мочевых путей. Европейская ассоциация урологов⁸ рекомендует проводить диагностику простатита на основе:

- клинической оценки состояния больного;
- общего анализа мочи и культурального исследования мочи;
- исключения ИППП;
- четырехстаканной пробы (по E.M. Meares и T.A. Stamey);
- микроскопии секрета простаты;
- культуральных исследований;
- урофлоуметрии и определения объема остаточной мочи;
- пробного лечения антибиотиками при наличии признаков воспаления.



Профессор В.А. Божедомов

В рекомендациях подчеркивается, что уролог должен сам определять, какие исследования необходимо провести у каждого конкретного пациента.

При хроническом бактериальном простатите (тип II) преобладающими патогенами признаны *Enterobacteriaceae* spp., прежде всего кишечная палочка

⁸ Grabe M., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H. et al. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology, 2012 // www.uroweb.org

Таблица. Новая классификация простатита по NIH/NIDDK

Категории по NIH	Клиническая форма простатита	Описание
I	Острый бактериальный простатит	Острая инфекция предстательной железы
II	Хронический бактериальный простатит	Рецидивирующее бактериальное воспаление предстательной железы
III	Хронический простатит / синдром хронической тазовой боли	Нет доказательств наличия бактериального возбудителя в предстательной железе
IIIА	Воспалительный хронический абактериальный простатит	Определяются лейкоциты в эякуляте, в секрете предстательной железы, в моче после массажа предстательной железы
IIIВ	Невоспалительный хронический абактериальный простатит	Нет лейкоцитов в эякуляте, в секрете предстательной железы, в моче после массажа предстательной железы
IV	Асимптоматическое воспаление предстательной железы	Нет симптомов. Воспаление определяется или по данным биопсии простаты, или по наличию лейкоцитов в секрете простаты или в эякуляте при обследовании по поводу другой патологии

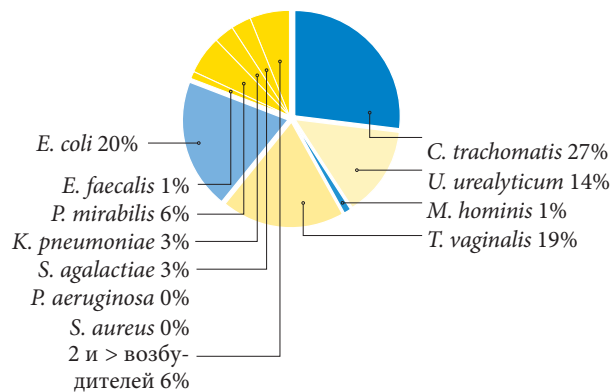


Рис. 6. Этиология СХТБ/ХП класса IIIА (n = 1297)

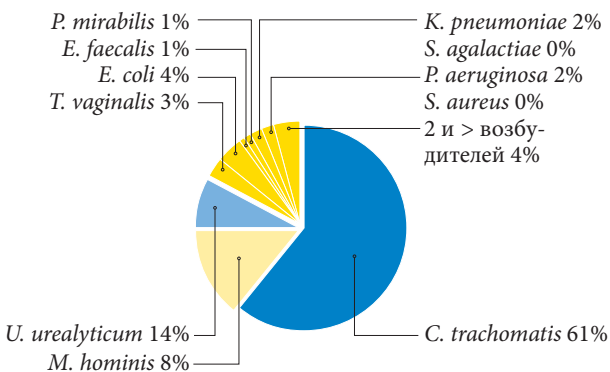


Рис. 7. Этиология СХТБ/ХП класса IIIВ (n = 748)

(*Escherichia coli*)⁹. Роль внутриклеточных бактерий, таких как хламидия и микоплазмы, при ХБП остается до конца не выясненной, хотя ряд исследователей подтверждают их присутствие в секрете простаты¹⁰.

Традиционно лечение ХБП (тип II) основано на применении препаратов, действующих на грамотрицательную флору. К ним относятся фторхинолоны и триметоприм (устойчивость *E. coli* к фторхинолонам и, тем более, к триметоприму в РФ превышает «отсекающий порог», установленный европейскими и североамериканскими экспертами на уровне 10–20% соответственно). При непереносимости указанных препаратов, высоком уровне резистентности к ним, а также при выявлении так называемой атипичной флоры в качестве альтернативы могут использоваться липофильные тетрациклины, в частности доксициклина моногидрат⁸. По мнению профессора В.А. Божедомова, в целом лечение такой формы простатита особой сложности не

представляет – показатели эффективности пероральной терапии длительностью 4–6 недель превышают 70%. Дополнительное назначение альфа-адреноблокаторов, например инновационной формы тамсулозина (гидрогель, обеспечивающий более равномерную по времени адсорбцию), может способствовать уменьшению выраженности симптомов и снизить риски рецидивов ХБП.

Гораздо более сложными представляются диагностика и лечение СХТБ/ХП (типы IIIА, IIIВ), особенно типа IIIА, в основе которого лежит воспалительный процесс. Причины СХТБ/ХП окончательно не установлены. В настоящее время СХТБ/ХП рассматривается как полиэтиологичное заболевание, ассоциированное как с неинфекционными факторами (воспалением, аутоиммунными процессами, гормональным дисбалансом, гипертонусом мышц тазового дна с миалгией и пр.), так и с не выявленными традиционными методами агентами: *C. trachomatis*, *M. hominis*, *U. urealyticum*, *M. genitalium*, *T. vaginalis* (рис. 6, 7)¹⁰. Весьма интересной представляется работа, выполненная коллегами из Сибири. Авторы оценивали ультраструктурные изменения в простате пациентов с рецидивирующим в течение не менее 3 лет простатитом. При проведении микроскопии в ткани железы были выявлены некоторые из указанных возбудителей^{11, 12}. «И все же мы не можем однозначно утверждать, что только данные микроорганизмы вызывают заболевание. Возможно, они являются пусковым механизмом, а их персистенция, при неадекватном иммунном ответе, обеспечивает рецидивирование процесса», – уточнил профессор В.А. Божедомов. Одна-

⁹ 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. № 4. С. 280–302.

¹⁰ Radonić A., Kovacević V., Markotić A. et al. The clinical significance of *Ureaplasma urealyticum* in chronic prostatitis // J. Chemother. 2009. Vol. 21. № 4. P. 465–466.

¹¹ Lushnikova E.L., Nepomnyashchikh L.M., Abdullaev N.A. et al. Role of sexually-transmitted infections in the structural and functional reorganization of the prostate // Bull. Exp. Biol. Med. 2012. Vol. 153. № 2. P. 283–288.

¹² Кондратьева Ю.С., Неймарк А.И., Еркович А.А. и соавт. Клинико-морфологические особенности хронического уретропростатита, ассоциированного с хламидийной и микоплазменной инфекцией // Бюллетень сибирской медицины. 2012. № 2. С. 24–30.

НАСЛАЖДАЯСЬ
ЗДОРОВЬЕМ



Вильпрафен®

джозамицин, 500 мг



Рег. уд.: П №012028/01 от 23.01.12

Вильпрафен® – препарат первого выбора для лечения хламидийных и микоплазменных инфекций уrogenитального тракта согласно Национальным клиническим рекомендациям по ИППП 2012 года¹

1. Кубанова А. А. и соавторы, Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. Клинические рекомендации РОДВК, Москва, Деловой Экспресс, 2012, с.112.

rus/wip/07_2012/kashr/021

Представительство компании «Астеллас Фарма Юроп Б. В.» (Нидерланды) г. Москва.
109147, Россия, Москва, ул. Марксистская, д. 16. Тел. +7(495) 737-07-55. Факс +7(495) 737-07-53, 54, 57.

 **astellas**
Свет, ведущий к жизни

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Для специалистов здравоохранения

Реклама



ко следует напомнить, что эрадикация атипичной флоры, а также *U. urealyticum* увеличивает шансы пациентов на выздоровление¹³.

Как уже подчеркивалось, препаратами выбора для лечения хламидийной, а также микоплазменной и уреоплазменной инфекций считаются джозамицин и доксициклина моногидрат¹. Данные препараты обладают рядом особенностей, обеспечивающих их преимущество перед иными средствами антибиотикотерапии СХТБ/ХП. Так, липофильный, а следовательно, создающий высокие концентрации в простате джозамицин увеличивает подвижность сперматозоидов, а липофильный, столь же хорошо накапливающийся в железе доксициклин, согласно ряду исследований, улучшает, за счет эрадикации возбудителей и прекращения свободнорадикальных реакций повреждения, не только качество спермограммы, но и генетический материал сперматозоида.

Крайне важной с клинической точки зрения особенностью док-

сициклина является его фармакодинамическая и фармакокинетическая характеристика. Высоколипофильный препарат, создающий высокие концентрации не только в простате, но и в моче, увеличивает микробиологическую активность в кислой среде (pH < 6)¹⁴. В подобных условиях концентрация доксициклина многократно превышает МПК грамотрицательных энтеробактерий, в том числе *P. aeruginosa*¹⁵, в редких случаях выявляемых при СХТБ/ХП. Именно благодаря особой фармакокинетике и фармакодинамике доксициклина в кислой среде воспаленной предстательной железы следует ожидать повышения его активности в отношении *in vitro* резистентных, исходя из установленных критериев устойчивости, грамотрицательных бактерий.

По данным ВОЗ, урогенитальные инфекции могут приводить к снижению репродуктивной функции у мужчин. К возможным механизмам снижения мужской фертильности на фоне инфекционно-вос-

палительных процессов относятся: повышение продукции активных радикалов кислорода полиморфноядерными лейкоцитами спермы; воспалительное повреждение придатка с нарушением его функции или проходимости; стимуляция продукции антиспермальных антител, развитие стриктур уретры и эякуляторных нарушений. В случае, когда образование свободных радикалов превышает нормальные значения, развивается окислительный стресс, что приводит к повреждению сперматозоидов. На фоне окислительного стресса повреждаются мембраны сперматозоидов, снижается их подвижность и нарушается оплодотворяющая способность. Как показали результаты собственных исследований, в большинстве случаев хронический бактериальный простатит приводит к увеличению продукции активных форм кислорода в 4–15 раз¹⁶. Курс антибиотикотерапии позволил улучшить показатели спермограммы у 75,9% больных хроническим бактериальным простатитом.

Заключение

Согласно российским стандартам и новым клиническим рекомендациям ведения больных с урогенитальными инфекциями, препаратами выбора для лечения заболеваний, вызванных *S. trachomatis*, *M. hominis* и *U. urealyticum*, считаются доксициклина моногидрат (Юнидокс Солютаб®) и джозамицина пропионат (Вильпрафен®).

Джозамицин (Вильпрафен®) благодаря универсальной активности в отношении наиболее распространенных бактериальных возбудите-

лей негонококкового и смешанного уретрита обеспечивает высокую степень эрадикации микроорганизмов, в том числе и *M. genitalium*. Для этого антибиотика характерны низкие значения минимальных подавляющих концентраций в отношении многих возбудителей урогенитальной инфекции.

Юнидокс Солютаб® отличается нейтральной реакцией (минимально раздражает ЖКТ) и оптимальной фармакокинетикой, прежде всего, за счет стабильной биодоступности (100%).

Джозамицин и доксициклина моногидрат – это эффективные и безопасные препараты для эмпирической терапии СХТБ/ХП III типа, которые обладают рядом преимуществ. Известно, что джозамицин увеличивает подвижность сперматозоидов, а доксициклин улучшает качество спермограммы. Их высокая степень накопления в простате, особенно при воспалении, обеспечивает антибактериальный эффект не только в отношении хламидий и микоплазм, но и ряда грамотрицательных энтеробактерий, например кишечной палочки. ☺

¹³ Skerk V., Roglić S., Cajić V. et al. Comparison of clinical symptoms scored according to the National Institutes of Health chronic prostatitis symptoms index and assessment of antimicrobial treatment in patients with chronic prostatitis syndrome // J. Chermother. 2009. Vol. 21. № 2. P. 181–187.

¹⁴ Cunha B.A., Comer J.B. Pharmacokinetic considerations in the treatment of urinary tract infections // Conn. Med. 1979. Vol. 43. № 6. P. 347–353.

¹⁵ Cunha B.A. Oral doxycycline for non-systemic urinary tract infections (UTIs) due to *P. aeruginosa* and other Gram negative uropathogens // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2012. Vol. 31. № 11. P. 2865–2868.

¹⁶ Божедомов В.А., Громченко Д.С., Ушакова И.В. и др. Причины оксидативного стресса сперматозоидов // Проблемы репродукции. 2008. № 6. С. 67–73.

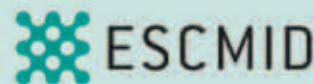


XV

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС МАКМАХ ПО АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

22-24 мая 2013
Москва

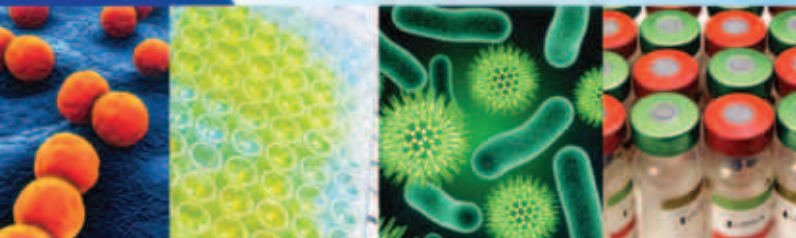
ГК «Космос», проспект Мира, 150



- Эпидемиология нозокомиальных и внебольничных инфекций в России
- Терапия инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями
- Инфекционный контроль и стратегии предотвращения распространения антибиотикорезистентности
- Обзор современных международных и российских рекомендаций по лечению
- Перспективы антимикробной терапии и профилактики различных инфекций

Секретариат:

214019, Смоленск, а/я 60 Факс: (4812) 45 06 12 (доб. 123)
Тел.: (4812) 45 06 02, 45 06 03 Эл. почта: conference@antibiotic.ru



Министерство здравоохранения Российской Федерации
Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)
Европейское общество по клинической микробиологии и инфекционным болезням (ESCMID)
Международный союз за разумное применение антибиотиков (APUA)
Международное общество по химиотерапии (ISC)
НИИ антимикробной химиотерапии (НИИАХ)
ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



Современный взгляд на консервативное лечение мочекаменной болезни

В научную программу конференции «Фундаментальная и практическая урология» традиционно включаются наиболее актуальные проблемы современной урологии. В этом году на обсуждение были вынесены вопросы диагностики, лечения и профилактики андрологических, урогинекологических заболеваний, расстройств мочеполовой сферы. Значительное внимание было уделено необходимости повышения качества оказываемой помощи больным мочекаменной болезнью. Это связано с тем, что мочекаменная болезнь является одним из самых распространенных урологических заболеваний, которым в большей мере страдают люди молодого и трудоспособного возраста. В рамках симпозиума, состоявшегося при поддержке компании «Эспарма ГмбХ», рассматривались вопросы этиологии и патогенеза одного из видов мочекаменной болезни – уратного нефролитиаза, обсуждались возможности применения цитратных смесей, в частности препарата Блемарен, с целью повышения эффективности консервативного лечения этого заболевания.



Д.м.н.
В.С. Саенко

Увеличение продолжительности жизни, гиподинамия, повышенное потребление белковых продуктов, алкоголя, возрастающее воздействие ряда экологических факторов привели к тому, что распространенность уратного нефролитиаза значительно выросла – с 5–10% в 1950-е гг. до 20–30% в настоящее время. Д.м.н.

Фармакокинетика цитратных препаратов

Владимир Степанович САЕНКО (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова) напомнил участникам симпозиума о том, что уратный нефролитиаз – это одна из форм заболевания обмена веществ, которая в большинстве случаев генетически обусловлена. Уратный нефролитиаз может выявляться в любом возрасте и имеет выраженную тенденцию к рецидивированию.

Этиопатогенез уратного нефролитиаза связан со сложными физико-химическими процессами врожденного или приобретенного характера, которые происходят как в целом в организме, так и на уровне мочевыводящей системы. Ураты – это средние и кислые соли мочевой кислоты – конечного продукта катаболизма нуклеиновых кислот у млекопитающих. Выделяют 3 основных

пути образования мочевой кислоты в организме:

- из пуринов, освобождающихся при тканевом распаде;
- из пуринов, содержащихся в пище;
- из синтетически образуемых пуринов.

Уровень мочевой кислоты контролируется на генетическом уровне. Накопление мочевой кислоты в организме возможно при ускоренном включении аммиака в метаболиты для построения пуринового ядра, уменьшении выделения пуринов вследствие усиленной реабсорбции уратов и понижении выделения мочевой кислоты вследствие нарушения функции печени и аккумуляирования уратов. Можно представить следующие варианты баланса мочевой кислоты в организме:



Сателлитный симпозиум компании «Эспарма ГмБХ»

В буферной цитратной смеси Блемарен помимо лимонной кислоты содержится бикарбонат калия и цитрат натрия. Пониженное содержание натрия в препарате Блемарен способствует ускоренному растворению мочевой кислоты в почечных канальцах и предотвращает дальнейшую кристаллизацию.

- 1) нормальное содержание мочевой кислоты в сыворотке крови при обычной продукции и секреции;
- 2) нормальное содержание мочевой кислоты в сыворотке крови при повышенной ее продукции в печени за счет усиленной экскреции почками;
- 3) гиперурикемия при повышенной продукции мочевой кислоты в печени и неизменной экскреции;
- 4) гиперурикемия при повышенной продукции мочевой кислоты в печени и значительном увеличении ее выделения почками;
- 5) гиперурикемия при нормальном образовании мочевой кислоты в печени и уменьшенной ее экскреции вследствие снижения функционального состояния почек.

В норме организм регулирует процессы образования и выделения мочевой кислоты. При нарушении пуринового обмена и возникает гиперпродукция мочевой кислоты, проявляющаяся гиперурикемией и гиперурикурией. Нарушения пуринового обмена клинически проявляются подагрой – гетерогенным по происхождению заболеванием, которое характеризуется отложением солей мочевой кислоты в различных тканях – суставах, эпифизах костей, хрящах ушных раковин, почках. К клиническим проявлениям нарушения пуринового обмена относится также мочекислый криз (экскреторная олигоанурия), в основе которого лежит

нарушение взаимозависимости гиперурикемии и гиперурикурии, что повышает риск кристаллизации мочевой кислоты в терминальном отделе нефрона и на вершине почечного сосочка. При нарушении метаболизма пуринов в почках могут образовываться конкременты, состоящие из мочевой кислоты, солей мочевой кислоты, ксантина.

Генез уратного нефролитиаза имеет как общие для камнеобразования причины, так и характерную только для него особенность, заключающуюся в том, что для образования уратного камня необходима высокая кислотность мочи, так как мочевая кислота растворяется только в слабнокислой и щелочной средах. При pH мочи $> 6,5$ кристаллизации мочевой кислоты не происходит, и она выделяется в растворенном состоянии, снижение pH мочи $< 5,5$ ведет к перенасыщению мочи кристаллами мочевой кислоты, которые выпадают в осадок и служат остоном для образования камня.

Современная медицина располагает целым арсеналом консервативных, оперативных и комбинированных методов лечения уратного нефролитиаза. Медикаментозное лечение больных уратным нефролитиазом преследует цель растворения конкрементов, уменьшения выраженности нарушений пуринового обмена и предотвращения повторного камнеобразования. В.С. Саенко подчеркнул, что химическому растворению могут подлежать

лишь камни, состоящие из мочевой кислоты и дигидрата мочевой кислоты. Химическое растворение камней, состоящих из урата аммония, 2,8-дигидроксиаденина, ксантина и цистина, невозможно.

Ведущую роль в лечении больных уратным нефролитиазом занимает оральная литолиз цитратными смесями. Следует учитывать, что литолиз представляет собой сложный биохимический процесс. Цитраты не воздействуют напрямую на мочекислые камни, и механизм их действия нельзя рассматривать как простое подщелачивание мочи. Лимонная кислота является ключевым субстратом цикла трикарбоновых кислот (цикла Кребса), играющего решающую роль в нормализации обменных нарушений, биосинтезе аминокислот, пуринов, жирных кислот. Метаболиты лимонной кислоты принимают активное участие в образовании пуринов и мочевой кислоты.

Цитратная смесь – это буферная система, которая вследствие гидролиза соли сильного основания и слабой кислоты определяет ощелачивающее действие препарата и образование енольной (растворимой) формы мочевой кислоты. Цитрат инактивирует фосфатазную зависимость глутаминазу, приводя к угнетению аммонийногенеза, что повышает выделение калия и натрия с мочой и приводит к смещению pH мочи в сторону алкалоза. Растворение камней происходит вследствие замещения водорода гидроксильных групп мочевой кислоты во 2-м и 6-м положениях пуринового ядра щелочными металлами, поступающими из цитратов. Биодоступность препарата приближается к 100%: цитрат метаболизируется почти полностью, и только 1,5–2% выводится с мочой в неизменном виде. Только после нормализации пуринового обмена можно ожидать эффекта от терапии цитратами. Цитратные препараты не могут оказать действие на все патогене-

урология



Медикаментозное лечение больных уратным нефролитиазом преследует цель растворения конкрементов, уменьшения выраженности нарушений пуринового обмена и предотвращения повторного камнеобразования, при этом ведущую роль играет литолиз цитратными смесями.

тические факторы уратного нефролитиаза, поэтому необходим дифференцированный подход к оценке гиперурикемии. Снижения выраженности гиперурикемии можно добиться путем уменьшения синтеза мочевой кислоты с помощью назначения аллопуринола. При выраженной гиперурикемии и необходимости быстрого снижения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови назначается бензбромарон, обладающий урикоостатическим и урикозурическим действием. Через какое-то время эффективность проводимого литолиза снижается. Через 1,5–2 месяца лечения стабильными дозами цитратов происходит увеличение экскреции аммиака на фоне уменьшения содержания глутамина в крови, что способствует снижению pH мочи и эффективности литолиза. Увеличение доз цитратных препаратов ведет к уменьшению синтеза ам-

миака и, соответственно, к повышению pH мочи, но одновременно резко возрастает образование малорастворимых солей щавелевой кислоты. Как следствие, происходит прекращение литолиза, так как оксалаты осаждаются на поверхности урата. В таких ситуациях целесообразно добиваться повышения уровня pH мочи путем добавления к терапии бикарбоната натрия (в том числе щелочных минеральных вод).

Известно, что некоторые пациенты пытаются растворять уратные камни, заменяя цитратные смеси цитрусовыми фруктами (лимонами). Однако поступление в организм большого количества аскорбиновой кислоты приводит к усиленному образованию щавелевой кислоты и развитию гипероксалурии. Именно поэтому эффективное лечение больных уратным нефролитиазом должно предусматривать резкое ограничение потребления продуктов, содержащих высокое количество витамина С.

Одним из цитратных препаратов, присутствующих сегодня на рынке, является Блемарен. Помимо лимонной кислоты в Блемарене содержится бикарбонат калия и цитрат натрия. Как отметил В.С. Саенко, преимущество Блемарена перед другими цитратными смесями заключается в том, что лимонная кислота преобладает в нем над ее солью, значительную часть буферной функции

выполняет бикарбонат калия. Пониженное содержание натрия в препарате способствует ускоренному растворению мочевой кислоты в почечных канальцах и предотвращает дальнейшую кристаллизацию. Ограниченное количество калия в препарате позволяет расширить показания к его применению в случаях, когда уровень калия в крови имеет клиническое значение.

Очень важно, что цитраты оказывают также влияние на оксалат кальция. Почечный транспорт кальция подвержен влиянию ошелачивания среды, при этом снижается экскреция кальция в связи с увеличением его канальцевой реабсорбции. Абсорбция кальция в кишечнике снижается из-за связывания его ионами цитрата, pH-зависимое растворение оксалата кальция может быть достигнуто путем создания баланса между связывающей активностью цитрата для кальция и магния. При снижении числа ионизированных производных оксалата кальция риск кристаллизации солей и камнеобразования сводится к минимуму.

В заключение В.С. Саенко подчеркнул, что лечение пациентов с уратным нефролитиазом требует выдержки и терпения, и для эффективного лечения очень важно соблюдать один из основных принципов медицины – индивидуальный подход к каждому больному.



Д.м.н.
Д.Г. Цариченко

Особенности литолиза камней мочеточника

На сегодняшний день существуют следующие методы лечения камней мочеточника: наблюдение и лекарственная терапия, дистанционная и контактная уретеролитотрипсия (ДЛТ и КУЛТ), полостные операции и лапароскопическое удаление конкрементов, а также чрескожная антеградная уретеролитотрипсия. Выбор способа лечения определяется ко-

личеством конкрементов, локализацией камней, их величиной и формой, сроками заболевания, наличием сопутствующей инфекции мочевыводящих путей, функциональной способностью почки, наличием сопутствующих заболеваний, общим состоянием пациента, анатомией верхних мочевых путей и другими особенностями. Как отметил д.м.н. Дмитрий Георгиевич ЦАРИЧЕНКО (Пер-



Сателлитный симпозиум компании «Эспарма ГмБХ»

вый МГМУ им. И.М. Сеченова), мелкие камни мочеточника в большинстве случаев отходят самостоятельно. С наибольшей вероятностью можно предполагать, что самостоятельно отойдут камни < 5 мм (68%) и камни < 10 мм (47%).

Для ускорения отхождения камня из мочеточника и облегчения симптомов назначается лекарственная терапия (анальгетики и препараты, снимающие спазм мочеточника). Например, альфа-1-адреноблокаторы повышают частоту отхождения камней размером 5–10 мм на 20% в дистальных отделах мочеточников. Однако в современных европейских рекомендациях практически нет никаких указаний по медикаментозной терапии камней мочеточника, в частности по применению литолитических препаратов.

При размере камня > 1 см, отсутствии его продвижения, стойкой обструкции мочеточника или повторяющихся почечных коликах показано хирургическое лечение. Дистанционная и контактная уретеролитотрипсия – это методы, которые применяются чаще всего, характеризуются высокой эффективностью, низкой кратностью и невысокой частотой развития осложнений.

Более подробно Д.Г. Цариченко остановился на проблеме уратного нефролитиаза, на долю которого приходится 20–25% случаев мочекаменной болезни. Низкая

кислотность (рН) мочи, повышенный уровень мочевой кислоты в крови и моче, отсутствие рентген-позитивного камня на обзорном снимке мочевых путей и выявление конкремента при ультразвуковом исследовании и/или мультиспиральной компьютерной томографии позволяют с большой долей вероятности говорить о том, что пациент страдает именно уратным нефролитиазом.

«Золотым стандартом» консервативной терапии при этом заболевании является применение цитратных смесей, обеспечивающих дозозависимое ощелачивание мочи без изменения кислотно-основного баланса крови (препарат Блемарен).

Д.Г. Цариченко рассказал о результатах исследования, которое было проведено в урологической клинике Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. В исследование было включено 32 пациента с уратными камнями мочеточника, им был назначен препарат Блемарен. Средний размер конкрементов мочеточника в группе составил около 7 мм, у 75% больных пассаж мочи по верхним мочевым путям был нарушен. В этом случае пациентам было проведено стентирование. Через 30 дней лечения полного растворения конкрементов удалось добиться у 17 пациентов, уменьшения размеров камня – у 9 пациентов. У 6 больных эффект от

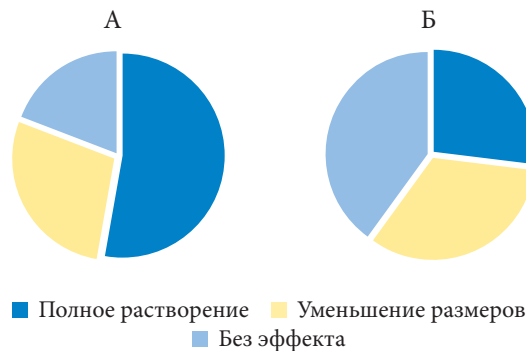


Рис. 1. Результаты консервативного лечения Блемареном: а – через 30 дней (n = 32), б – через 60 дней (n = 15)

приема препарата отсутствовал. 15 пациентам с неполным эффектом или его отсутствием было предложено продолжить терапию Блемареном до 60 сут. При этом полное растворение конкрементов наступило еще у 4 больных, частичное – у 5 больных, отсутствие эффекта наблюдалось у 6 больных (рис. 1). Таким образом, у 66% пациентов терапия Блемареном позволила добиться полного растворения камней мочеточника.

Анализируя причины неэффективности терапии цитратными смесями, Д.Г. Цариченко отметил, что определенную роль при этом имеет химический состав камня (урат натрия и урат аммония нерастворимы), несоблюдение пациентом рекомендованной подщелачивающей мочу диеты, а также присоединение инфекции мочевых путей.

Цитратная терапия как подготовка к дистанционной литотрипсии

Эффективность дистанционной литотрипсии зависит от ряда факторов: плотности камня, его размера и химического состава. Как отметил д.м.н. Вадим Игоревич РУДЕНКО (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова), при КТ-плотности камня свыше 800–1000 НУ возрастает частота повторных сеансов ДЛТ и необходимость использования жестких (высоко-

энергетических) режимов фрагментации. Между КТ-плотностью и химической структурой мочевого камня также существует определенная зависимость. Плотность оксалатных камней составляет от 900 до 1800 НУ, кальций-фосфатных – 400–1900 НУ, магний-фосфатных – более 1320 НУ. Однако наибольший интерес для урологов представляют смешанные камни,



Д.м.н.
В.И. Руденко



II Научно-практическая конференция «Фундаментальная и практическая урология»

плотность которых может варьировать от 100 до 1300 НУ и выше. Цитратные смеси при уратном нефролитиазе могут быть использованы в качестве одной из составляющих терапии при камне в почке, на фоне стентирования мочевых путей, при подготовке к ДЛТ и рентген-эндоскопическим пособиям. При камнях верхней и средней трети мочеточника также возможно использование цитратов. Как показали исследования, проведенные Н.К. Дзерановым, назначение цитратных препаратов больным уратным нефролитиазом существенно повышает эффективность ДЛТ. Среднее количество сеансов ДЛТ при этом составляет 1,1 по сравнению с 1,9 в группе больных, не получавших цитраты. Почечные колики на фоне терапии цитратами наблюдаются только в 14% случаев, в то время как без применения цитратных препаратов – в 33% случаев. Атаки пиелонефрита возникают в 4% и 9,3%, необходимость установки катетера-стента – в 4% и 33% случаев соответственно.

В.И. Руденко рассказал, что в урологической клинике Первого МГМУ им. И.М. Сеченова было проведено исследование с целью повышения эффективности лечения путем изменения структурной плотности смешанных мочевых камней при подготовке к ДЛТ. Выбор для этой цели цитратов был обусловлен рядом причин:

- применение цитратов способствует превращению нерастворимой кетоформы мочевой кислоты в растворимую енольную форму (за счет данного фармакологического эффекта возможно «вымывание» кристаллов мочевой кислоты из структуры смешанного камня);
- происходит увеличение концентрации цитратов в моче;
- подавляется кристаллизация кальция фосфата (образуется водорастворимый хелат-

ный комплекс цитрата вместе с кальцием и другими соединениями);

- при кислотности 6,6–6,8 повышается растворимость наибольшего числа камнеобразующих соединений.

По сравнению с другими цитратными смесями препарат Блемарен характеризуется высокой биодоступностью, хорошей переносимостью и преобладанием лимонной кислоты над ее солью. При этом колебания рН мочи меньше зависят от алиментарно-

В рамках исследования оценивалось изменение не только плотности, но и размера камня. При этом уменьшение средней плотности было отмечено у 14 (46,7%) пациентов, уменьшение и плотности, и размера камня – у 3 (10%) пациентов, уменьшение плотности, но при этом рост мочевого камня – у 6 (20%) пациентов, а увеличение и плотности, и размера камня – у 7 (23,3%) пациентов.

ДЛТ оказалась эффективной уже при проведении первого

Блемарен позволяет уменьшить структурную плотность камня, изменить его кристаллическую структуру, изменить кристаллизационные процессы в моче (подавить камнеобразование) и предотвратить возможный рецидив за счет литолиза оставшихся после дистанционной уретеролитотрипсии фрагментов.

го фактора. Наиболее эффективно применение Блемарена при камнях, состоящих из кальция оксалата моногидрата (вевеллита) и кальция фосфата: убыль веса конкремента при этом составляет от 20 до 34%.

В исследование были включены 30 пациентов со смешанными рентген-неоднородными камнями различного размера. Критериями оценки эффективности лечения служили рентгеноструктурность камня, его КТ-плотность (определялась с использованием спиральной денситометрии по всей трехмерной структуре конкремента) и объем. До назначения Блемарена плотность камня в пределах от 700 до 1000 НУ наблюдалась у 13 (43,3%) пациентов, после 3–6 недель лечения – у 26 (86,7%) пациентов. В то же время плотность камня более 1000 НУ исходно наблюдалась у 17 (56,7%) пациентов, а после терапии Блемареном – лишь у 4 (13,3%) больных.

сеанса у 23 (76,7%) пациентов. Необходимость выполнения повторного сеанса ДЛТ возникла у 5 (16,7%) пациентов, необходимость проведения контактной литотрипсии после сеанса ДЛТ – у 2 (6,7%) пациентов. И, наконец, 3 (10%) больным потребовалось дополнительное стентирование мочевых путей. Причинами отрицательного результата, по мнению В.И. Руденко, были использование препарата при преобладании в составе камня структур с плотностью более 800 НУ (более 50%), а также невозможность стабилизации рН мочи в пределах 6,6–6,8.

После фрагментации камня и отхождения его осколков конкременты были подвергнуты структурному анализу. У большей части пациентов камни состояли из кальция оксалата моногидрата, дигидрата и мочевой кислоты. В.И. Руденко подчеркнул, что проведенное клиническое исследование иллюстрирует возмож-



Сателлитный симпозиум компании «Эспарма ГмБХ»

ность использования Блемарена при неоднородных смешанных камнях плотностью более 800–1000 НУ с целью подготовки к ДЛТ или рентген-эндоскопическим операциям. Препарат позволяет уменьшить структурную плотность камня, изменить его кристаллическую структуру, изменить кристаллизационные

процессы в моче (подавить камнеобразование) и предотвратить возможный рецидив за счет литолиза оставшихся после ДЛТ фрагментов.

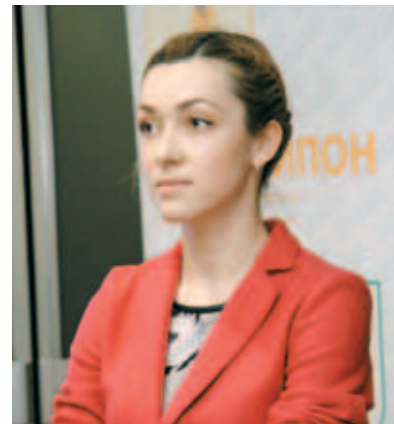
характер во всем мире, ассоциированы с развитием ожирения. На первый план выступают заболевания сердечно-сосудистой системы (инфаркты, инсульты), от которых в мире погибает до 17 млн человек в год, и сахарный диабет 2 типа. Сравнительно недавно была установлена взаимосвязь между метаболическим синдромом, ожирением и мочекаменной болезнью. Известно, что адипоцит (жировая клетка) – это мощнейший орган эндокринной системы, который вырабатывает большое количество гормонов и гормоноподобных веществ (гормон жировой ткани резистин, провоспалительные цитокины, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа)). Адипоцит привлекает макрофаги (провоспалительные клетки) путем выработки цитокинов. Макрофаги вырабатывают ФНО-альфа, под действием которого происходит липолиз жировой ткани, то есть превращение триглицеридов в свободные жирные кислоты. Свободные жирные кислоты свободно поступают в кровеносное русло и повреждают клетки и ткани, отличные от жировой (включая кардиомиоциты, гепатоциты, клетки скелетной мускулатуры и поджелудочной железы, эндотелий сосудов, нефроны). С одной стороны, они нарушают клеточное дыхание, переводя его на анаэробный путь митохондрий, а с другой – препятствуют транспорту глюкозы внутрь клетки. Глюкоза – основной источник энергии, поэтому, когда она не попадает в клетку, питание последней нарушается. Инсулинорезистентность приводит к развитию гиперинсулине-

Мочекаменная болезнь как новый компонент метаболического синдрома: патогенетический подход к лечению

Междисциплинарный вопрос о взаимосвязи мочекаменной болезни, метаболического синдрома и ожирения подняла врач эндокринолог-андролог Дарья Александровна ГУСАКОВА (ФГУ «НИИ урологии» Минздрава России). В настоящее время ожирение подразделяют на два типа: мужской (висцеральное, или абдоминальное, ожирение) и женский. Именно висцеральный тип ожирения является злокачественным и служит основным критерием метаболического синдрома. Если в 1999 г. ВОЗ предложила основным критерием ожирения считать индекс массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$, то уже в 2001 г. ожирением стало считаться увеличение окружности талии у мужчин $\geq 102 \text{ см}$, а у женщин $\geq 88 \text{ см}$.

В 2005 г. Всемирная федерация диабетологов пересмотрела это определение и ужесточила критерии постановки диагноза. Оказалось, что повышение риска развития тех или иных заболеваний, связанных с ожирением, происходит уже при окружности талии $\geq 94 \text{ см}$ у мужчин и $\geq 80 \text{ см}$ у женщин. Несмотря на то что абдоминальное ожирение является основным критерием метаболического синдрома, данный диагноз ставится при наличии, по крайней мере, еще двух из следующих критериев: повышение уровня триглицеридов в плазме, снижение уровня липопротеидов высокой плотности, артериальная гипертония и повышение уровня глюкозы плазмы натощак. Это обусловлено тем, что огромное количество заболеваний, которые носят в настоящее время эпидемиологический

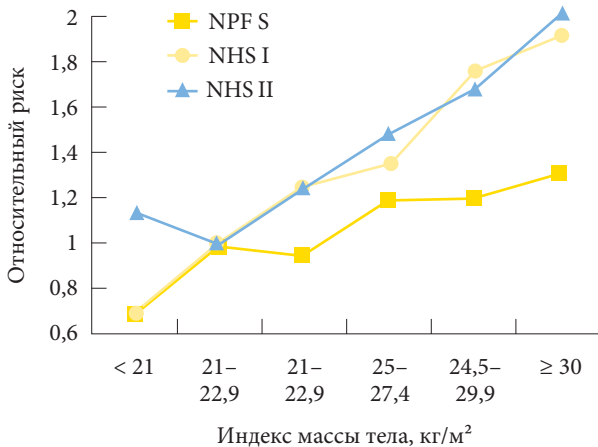
характер во всем мире, ассоциированы с развитием ожирения. На первый план выступают заболевания сердечно-сосудистой системы (инфаркты, инсульты), от которых в мире погибает до 17 млн человек в год, и сахарный диабет 2 типа. Сравнительно недавно была установлена взаимосвязь между метаболическим синдромом, ожирением и мочекаменной болезнью. Известно, что адипоцит (жировая клетка) – это мощнейший орган эндокринной системы, который вырабатывает большое количество гормонов и гормоноподобных веществ (гормон жировой ткани резистин, провоспалительные цитокины, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа)). Адипоцит привлекает макрофаги (провоспалительные клетки) путем выработки цитокинов. Макрофаги вырабатывают ФНО-альфа, под действием которого происходит липолиз жировой ткани, то есть превращение триглицеридов в свободные жирные кислоты. Свободные жирные кислоты свободно поступают в кровеносное русло и повреждают клетки и ткани, отличные от жировой (включая кардиомиоциты, гепатоциты, клетки скелетной мускулатуры и поджелудочной железы, эндотелий сосудов, нефроны). С одной стороны, они нарушают клеточное дыхание, переводя его на анаэробный путь митохондрий, а с другой – препятствуют транспорту глюкозы внутрь клетки. Глюкоза – основной источник энергии, поэтому, когда она не попадает в клетку, питание последней нарушается. Инсулинорезистентность приводит к развитию гиперинсулине-



Д.А. Гусакова

мии и сахарного диабета 2 типа. Причиной инсулинорезистентности является нарушение пострецепторного механизма передачи и, в связи с этим, нарушение работы транспортера глюкозы. Д.А. Гусакова отметила, что сахарный диабет 2 типа обычно диагностируется через много лет после развития инсулинорезистентности. Доказана роль инсулинорезистентности и гиперинсулинемии в развитии огромного количества пролиферативных заболеваний, включая доброкачественные и злокачественные опухоли, так как инсулиноподобный фактор роста, который под действием инсулина стимулируется

Патогенетический подход к лечению пациентов с метаболическим синдромом и риском развития мочекаменной болезни подразумевает коррекцию ожирения, компенсацию гиперинсулинемии и назначение цитратных смесей (препарат Блемарен), обеспечивающих ощелачивание мочи.



NPF S – Health Professionals Follow-up Study (длительное исследование здоровья работников здравоохранения); NHS I – Nurses' Health Study I (исследование здоровья медсестер – 1); NHS II – Nurses' Health Study II (исследование здоровья медсестер – 2).

Рис. 2. Взаимосвязь ожирения и риска развития мочекаменной болезни

Профилактика развития и рецидивирования мочекаменной болезни необходима, поскольку доказана взаимосвязь мочекаменной болезни с метаболическим синдромом и сахарным диабетом.

выработкой его в печени, является мощнейшим фактором роста во всем организме.

Кроме того, Д.А. Гусакова подчеркнула, что патогенетического подхода к лечению мочекаменной болезни в настоящее время не существует. Это обусловлено полиэтиологичностью заболевания, факторами риска которого являются возраст, мужской пол, география проживания, питание, генетическая предрасположенность, а также наличие тех или иных системных заболеваний (ожирение, подагра, артериальная гипертензия, сахарный диабет), которые вместе представляют метаболический синдром. Распространенность метаболического синдрома в мире очень высока (от 20 до 40%). Причем было показано, что с увеличением индекса массы тела риск развития мочекаменной болезни и, в первую очередь, уратного нефролитиаза увеличивается (рис. 2). У пациентов с ожирением преобладают камни, состоящие из мочевой кислоты (63%). В 2008 г. в Америке были опубликованы интересные результаты исследования, которое показало, что наличие одновременно 4 и более

компонентов метаболического синдрома увеличивает риск развития мочекаменной болезни примерно в 2 раза.

Результаты российского исследования продемонстрировали, что у пациентов с метаболическим синдромом без мочекаменной болезни гиперинсулинемия встречалась реже, чем у пациентов, страдающих нефролитиазом. С точки зрения патогенетического подхода к лечению главная роль принадлежит профилактике и метафилактике мочекаменной болезни. В первую очередь необходимо лечение ожирения, компенсация гиперинсулинемии и назначение цитратных смесей (препарат Блемарен), обеспечивающих дозозависимое ощелачивание мочи. Необходимость усиления профилактических мероприятий по предупреждению развития и рецидивирования мочекаменной болезни, по мнению Д.С. Гусаковой, очевидна, поскольку доказано наличие взаимосвязи мочекаменной болезни с метаболическим синдромом и таким социально-значимым заболеванием, как сахарный диабет.

Заключение

Уратный уролитиаз является одним из наиболее сложных видов мочекаменной болезни. На сегодняшний день разработаны и применяются высокотехнологичные методы диагностики и лечения этого заболевания, которые позволяют решить проблему удаления уратных камней почки, достигая результата со значительно меньшим риском для пораженного органа и организма больного в целом. Важную роль в лечении больных уратным нефролитиазом занимает литолиз цитратными препаратами на фоне приема урикостатилов и соблюдение диетического и водно-питьевого

режимов. Цитратные смеси при уратном нефролитиазе могут быть использованы в качестве одной из составляющих терапии при камне в почке, на фоне стентирования мочевых путей, при подготовке к ДЛТ и рентген-эндоскопическим операциям. Цитратная смесь Блемарен характеризуется высокой биодоступностью и хорошей переносимостью. Преимущество Блемарена перед другими цитратными смесями заключается в том, что лимонная кислота преобладает в нем над ее солью. Помимо лимонной кислоты в Блемарене содержится бикарбонат калия и цитрат натрия.

Пониженное содержание натрия в препарате способствует ускоренному растворению мочевой кислоты в почечных канальцах и предотвращает дальнейшую кристаллизацию. Ограниченное количество калия в препарате позволяет расширить показания к его применению в случаях, когда уровень калия в крови имеет клиническое значение. Таким образом, применение Блемарена способствует нейтрализации мочи, позволяет поддерживать pH в пределах 6,6–6,8, что создает оптимальные условия для повышения растворения мочевой кислоты. Длительное применение препарата приводит к растворению мочекислых камней и предотвращает их формирование. ☺

Не держи камень в почках! БЛЕМАРЕН®

ЦИТРАТ
№1
В ГЕРМАНИИ**



ОТПУСК
БЕЗ
РЕЦЕПТА

БЛЕМАРЕН® растворяет камни:

- ✓ Уратные
- ✓ Оксалатные
- ✓ Смешанные*

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




esparma®

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

* При содержании оксалатов менее 25% ** По данным компании IMS за 2011 год

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Регистрационное удостоверение
ЛСР – 001331/07 от 28.06.2007. Реклама



«Амбулаторная урология: современное состояние»

17 мая 2013 года

Планируемые темы:

- Организация амбулаторной урологической службы в России.
- Законодательство в урологии. Нормативные документы.
- Кадры – подготовка специалистов амбулаторного звена. Программы подготовки амбулаторных урологов в РФ.
- Организация амбулаторной урологии в крупных городах и в регионах.
- Стандарты оказания амбулаторной урологической помощи.
- Государственная и частная урология – за кем будущее?
- Взаимодействие амбулаторного и стационарного звеньев – единство и борьба противоположностей.
- Роль уролога в профилактике заболеваний мочеполовых органов.
- Заболевания предстательной железы – профилактика, скрининг, диагностика, лечение.

Место проведения:

**Россия, Москва, 3-я Парковая, 51, стр. 4,
конференц-зал административного корпуса
ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России.**

Регистрация участников с 8.00 до 9.00

Начало конференции в 9.00

По всем вопросам тел.: +7 9260175214, e-mail: viktoriashade@uroweb.ru
Предварительная регистрация на www.uro.ru и www.uroweb.ru



UroMedia



www.rosmedobr.ru

МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ЭФФЕКТИВНОЕ УПРАВЛЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИЕЙ

31 МАЯ – 1 ИЮНЯ 2013 г.

МОСКВА, МИВЦ «ИНФОПРОСТРАНСТВО»

ОРГАНИЗАТОРЫ



Департамент здравоохранения
города Москвы



НАЦИОНАЛЬНАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ
ПАЛАТА



АССОЦИАЦИЯ
МЕДИЦИНСКИХ
ОБЩЕСТВ
ПО КАЧЕСТВУ

**Повышение эффективности
деятельности медицинских
организаций и труда
медицинского персонала**

**Безопасность пациентов
и стандарты аккредитации
в медицинских организациях**

**Новые медицинские
технологии и изменение
инфраструктуры медицинских
организаций**

**Развитие
государственно-частного
партнерства**

В ПРОГРАММЕ:

- Влияние новых медицинских технологий на инфраструктуру медицинских организаций (МО);
- Оптимальная мощность больниц и структура коечного фонда;
- Показатели качества и эффективности деятельности руководящих работников и МО в целом;
- Эффективное использование ресурсов МО, экономика МО;
- Международная аккредитация МО;
- Опыт аккредитации по международным стандартам JCI;
- Персонифицированный учет образовательной активности персонала МО;
- ГЧП в строительстве больниц;
- Особенности и порядок предоставления платных медицинских услуг в государственных и муниципальных МО.

АУДИТОРИЯ:

- Руководители федеральных и региональных органов управления здравоохранением;
- Главные врачи и заместители главных врачей МО;
- Руководители территориальных фондов обязательного медицинского страхования и страховых медицинских организаций;
- Руководители компаний производителей лекарственных средств, медицинских изделий и оборудования;
- Руководители медицинских профессиональных и пациентских объединений.

Условия участия и размер регистрационного сбора опубликованы на официальном сайте конференции www.rosmedobr.ru. Регистрационный сбор включает: посещение конференции, портфель и материалы, полноценное питание на 2 дня, Интернет-доступ к итоговым материалам конференции, 3-месячную подписку на электронную систему поддержки принятия клинических решений «Консультант врача».

Оргкомитет:

Тел. 495-9213907, доб. 288, 114

Моб. 917-5504875

Елена Гусева, Эльвира Лазарева

conf@medobr.ru

rosmedobr@medobr.ru

Регистрация участников и прием

тезисов на сайте

www.rosmedobr.ru

ПРАЗДНИК ЧУВСТВ

Zydena®
уденафил

- ✦ Обеспечивает необходимую для эрекции твердость¹
- ✦ Увеличивает способность сохранять и поддерживать эрекцию¹
- ✦ Высокая эффективность и степень удовлетворённости пациентов¹
- ✦ Оптимальная продолжительность действия^{2,3,4}
- ✦ Высокий профиль безопасности в классе ингибиторов ФДЭ-5^{1,2,3,4}

1. Отчет по клиническому исследованию: «Рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование на параллельных группах с целью оценки безопасности и эффективности уденафила при использовании фиксированных доз у мужчин с эректильной дисфункцией легкой и средней степени (Фаза III), 2005.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Зидена®.
3. Исследование «Рандомизированное, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с целью оценки безопасности, переносимости и изучения фармакокинетики / фармакодинамики уденафила при однократном и многократном приеме с повышением дозы на последовательных группах у здоровых мужчин корейской национальности (Фаза II).
4. Paik JS, Kim SW, Yang DY et al., The efficacy and safety of udenafil, a new selective phosphodiesterase type 5 inhibitors, in patients with erectile dysfunction. J Sex Med. 2008 Apr; 5(4): 946-53.

