

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия В У Р О Л О Г И И

№3
ИЮНЬ 2010

Терапия хронического простатита

Неосложненная инфекция мочевых путей

Химиопрофилактика рака
предстательной железы

Тема номера:

ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ГИПЕРПАЗИЯ
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Опыт, которому нет равных

31 год исследований¹

многолетний клинический опыт²

31 миллион
пациентов в более
чем 100 странах
мира²



Назначайте с уверенностью

(имипенем/цикластагин натрия, MSD)

ТИЕНАМ

антибиотик группы карбапенемов

1. Neu HC. Clinical perspectives on imipenem. J Antimicrob Chemother 1983; 12 (Suppl D): 149-153

2. Данные компании MSD

Перед назначением препарата, пожалуйста ознакомьтесь с полной инструкцией по применению для врачей



121059, Москва, пл. Европы, 2, гостиница "Славянская-Радиссон"
Тел.: (495) 941-82-75, Факс: (495) 941-82-76.



ФГУ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
Институт последипломного профессионального образования
Кафедра урологии и андрологии
Центр «Урологии, андрологии и генитальной хирургии»

II УРОЛОГИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ УРОЛОГИИ

14-15 октября 2010 года • Москва

В ПРОГРАММЕ КОНФЕРЕНЦИИ:

- высокие технологии, инновации и медицинская техника в урологии
- облитерация и стриктура уретры
- аденома и рак простаты
- эректильная дисфункция и сексуальные расстройства
- робот-ассистированные и лапароскопические вмешательства в урологии
- современные лучевые и волновые методы диагностики и лечения урологических заболеваний
- урогенитальная реконструкция, пластическая и эстетическая хирургия генитальной зоны
- мочекаменная болезнь, инфекция и воспалительные заболевания в урологической практике
- рак почки, рак мочевого пузыря
- недержание мочи у мужчин и женщин, пролапс гениталий
- фармакотерапия урологических заболеваний
- малоинвазивные и эндоваскулярные вмешательства в урологии



Место проведения конференции

Российская академия государственной службы при Президенте Российской Федерации (РАГС)
Москва, проспект Вернадского, 84, учебный корпус № 2

Адрес оргкомитета: 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23
Тел.: (499) 190 31 11, (926) 235 71 98. Факс: (499) 190 31 11

Ковалев Валентин Александрович kovalev@bk.ru, kovalev@uroworld.ru

Абдулхамидов Александр Нурмагомедович, тел. (495) 649 98 77

Информация о конференции на сайте www.uroworld.ru

Технический организатор конференции: компания «Медфорум», (495) 234 07 34

 Uroworld.ru



Миссия журнала. Создание такого издания, которое бы способствовало своей деятельностью и публикациями развитию и материализации идеи гармоничного сочетания интересов государства, бизнеса, медицинской общественности и потребителей услуг здравоохранения для улучшения качества жизни и здоровья населения России. Способствовало бы привлечению внимания социума (а не только медицинской общественности) к состоянию системы здравоохранения и социальным проблемам россиян, связанным с медико-демографическими факторами (рождаемость, смертность, распространение социально-значимых заболеваний, формирование повсеместной потребности в здоровом образе жизни).



Здравоохранение сегодня

Федеральные программы в области урологии, обеспечения нового уровня качества жизни населения России.

Здравоохранение регионов: социально-экономические ориентиры в области здоровья населения в регионах России. Статистический и медико-эпидемиологический обзор заболеваемости (по России, регионам) в области урологии.

Фармакоэкономика

Оценка и расчет затрат на лечение основных заболеваний и терапия побочных эффектов.

Анализ схем лечения с позиции качества жизни пациента и совокупных затрат общества

Клиническая эффективность лечения: компромисс между качеством и стоимостью

Фармакоэкономический анализ в урологии

Доказательная медицина

Стандартизация и качество медицинской помощи
Клинико-экономический анализ медицинских вмешательств (с использованием стандартов, протоколов, формуляров, клинических руководств)

Эффективность и безопасность лекарственных средств

Клинические и эпидемиологические исследования

Непрерывное образование

Медицинская кафедра: инновации, технологии, методики

Практические школы и лекции для лечащих врачей

Симпозиум по проблеме

Обзоры, рефераты, дайджесты, зарубежный опыт

Форум (Календарь медицинских мероприятий)

Медицинские специализированные мероприятия в урологии, а также по пограничным проблемам, тематический календарь основных российских и международных выставок, конгрессов, конференций. Международные проекты и исследования.

Зарубежные новости медицины и фармации в области урологии.

Социальная ответственность бизнеса и общество

Проблемы планирования семьи, репродуктивное здоровье – социальные факторы, обеспечивающие национальное будущее России. Социально-значимые заболевания (статистика, прогнозы, эпидемиология)

Валеология и профилактика заболеваний (социальная реклама)

Адресная помощь социально-незащищенным и декретированным группам населения

Формирование новой социальной потребности в здоровом образе жизни

Основные рубрики журнала ЭФ

Здравоохранение сегодня

Фармакоэкономика

Эффективная фармакотерапия

Доказательная медицина

Качественная клиническая практика

Непрерывное образование врачей

Наука

Компании и их продукция

Социальная ответственность бизнеса

Форум

СИСТЕМА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИЗДАНИЯ (8500 экз.)

1. Бесплатное распространение издания по управлениям здравоохранения, медицинским учреждениям, медицинским вузам, НИИ, коммерческим медицинским центрам, страховым и фармацевтическим компаниям, аптечным сетям, дистрибьюторским фирмам.

2. Прямая адресная доставка лечащим врачам-урологам и андрологам (Москва, Санкт-Петербург, Екатеринбург, Ростов-на-Дону, Новосибирск, Хабаровск) с использованием адресных баз главных урологов федеральных округов России, входящих в редакционный совет издания.

3. Раздача издания врачам и медицинским специалистам в обмен на заполненную анкету на всех профильных медицинских мероприятиях.

4. Рассылка по домашним адресам врачей (обновление читательской базы происходит за счет публикации в журнале анкет бесплатной подписки, а также обработки анкет, полученных на медицинских выставках, конференциях, конгрессах).

5. Распространение по имеющейся базе данных профильных медицинских учреждений (ЛПУ, клиник, диспансеров).

6. Распространение через членов Российского общества урологов.

7. Электронная рассылка врачам, зарегистрированным пользователям интернет-ресурса «ЭФ в урологии».

8. Распространение через базы данных фармкомпаний, а также службу их медпредставителей и филиалы.

9. Передача журнала каждому слушателю курсов повышения квалификации врачей в качестве учебного материала (около 30 медицинских вузов России).

Специализированное распространение

Управления здравоохранения регионов России

Главные урологи 7 федеральных округов

Главные урологи 78 субъектов РФ

«Реестр врачей-урологов и андрологов России»

ЛПУ (урологические отделения), урологические клиники, андрологические центры и консультации

Медицинские НИИ

Коммерческие медицинские центры

Страховые медицинские компании и их клиенты (ЛПУ)

Научные урологические и андрологические общества



ЭФФЕКТИВНАЯ Фармакотерапия в урологии

Редакция журнала

руководитель проекта **А. Синичкин**

шеф-редактор **Е. Стойнова**

(e-mail: stoinova@mail.ru)

выпускающие редакторы **В. Павлова,**

Я. Соловьева

ответственный секретарь **С. Лытнева**

арт-директор **Д. Иллин**

дизайнер **Г. Шингарев**

корректор **О. Климович**

набор **Е. Виноградова**

менеджер по рекламе **В. Войлаков**

менеджер по организации конференций **Е. Битева**

Редакционный совет

Ю.Г. Аляев (Москва)

О.И. Аполихин (Москва)

В.В. Борисов (Москва)

П.В. Глыбочко (Саратов)

В.В. Дутов (Москва)

В.Н. Журавлев (Екатеринбург)

А.А. Камалов (Москва)

М.И. Коган (Ростов-на-Дону)

Б.К. Комяков (Санкт-Петербург)

Н.А. Лопаткин (Москва)

О.Б. Лоран (Москва)

А.М. Миллер (Хабаровск)

А.Г. Мартов (Москва)

Т.С. Перепанова (Москва)

С.Б. Петров (Санкт-Петербург)

Д.Ю. Пушкарь (Москва)

В.В. Рафальский (Смоленск)

М.Э. Ситдыкова (Казань)

Н.И. Тарасов (Челябинск)

М.Ф. Трапезникова (Москва)

Е.А. Ушкалова (Москва)

В.Я. Фарбирович (Кемерово)

Контактная информация

127422, Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3, офис 3515

Тел. (495) 234-07-34

www.webmed.ru

Тираж 8500 экз.

Перепечатка материалов разрешается

только с письменного разрешения редакции

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005 г.

№3 июнь 2010

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские новости **4**

тема номера: доброкачественная гиперплазия предстательной железы

Ю.Г. Аляев, Л.М. Рапопорт, Д.Г. Цариченко, В.О. Бушуев

Комбинированное применение тамсулозина и финастерида перед трансуретральной резекцией простаты **6**

рак предстательной железы

А.З. Винаров, А.В. Амосов, Е.А. Безруков, Д.В. Бутнару

Химиопрофилактика рака простаты: новые возможности **10**

Ю.Г. Аляев, А.З. Винаров, Ю.Л. Демидко

Состояние костного обмена и результаты применения золедроновой кислоты при местнораспространенном и диссеминированном раке простаты **14**

клинические исследования

В.А. Божедомов, С.П. Даренков, Е.А. Ефремов, А.А. Камалов, В.В. Кузьменко

Роль иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении хронического простатита: результаты сравнительного плацебо-контролируемого исследования препарата Генферон® **18**

В.Н. Крупин, О.В. Щebet, А.В. Крупин

Лечение бесплодия у больных хроническим простатитом **24**

клиническая эффективность

А.В. Голуб

Нитрофураны в терапии неосложненных инфекций мочевых путей **30**

опыт регионов

«Более половины наших пациентов в Тамбовской области страдают мочекаменной болезнью»

Интервью с главным внештатным экспертом-урологом Управления здравоохранения Тамбовской области Л.А. Жерняковой **36**

Лимонад может препятствовать образованию камней в почках

В этом уверен Роджер Эл Сюр, директор Comprehensive Kidney Stone Center в Сан-Диего. Чудодейственные свойства лимонада он приписывает цитрату – натуральному замедлителю процесса формирования камней в почках. В лимонах по сравнению с другими фруктами цитрата больше всего. Помимо цитрата, само по себе потребление жидкости может снизить потребление соли, кальция и белка. А по факту большая часть камней состоит из кальция. Распространенная причина возникновения камней – неправильная диета, перенасыщенная солью или белком. По этой же причине Роджер Эл Сюр выбрал лимонад. Кроме того что другие фруктовые соки содержат меньше цитрата, зачастую в их состав входит кальций и соль щавелевой кислоты, что не скажется благотворно на состоянии здоровья человека, предрасположенного

к камням в почках. Чтобы подтвердить фактами свое утверждение, Роджер Эл Сюр провел эксперимент. Контрольную группу людей, у которых начали зарождаться камни, некоторое время лечили лимонадом. На человека в день полагалось 113 г восстановленного лимонного сока, разведенного в двух литрах воды. Результаты оказались весьма обнадеживающими: скорость формирования камней уменьшилась с 1,00 до 0,13 камня у каждого пациента. Роджер Эл Сюр подчеркивает, что лечение лимонадом показано как людям, пока еще не имевшим камни в почках, так и тем, кто от них недавно избавился. Дело в том, что если камень в почках уже был, существует вероятность в 50% случаев повторного образования камней в почках в течение последующих 5-10 лет.

Источник: Medicine.newsru.com

Найдена связь между болезнью десен и простатитом

Воспаление от болезней десен и проблемы с простатой могут быть связаны между собой, полагают ученые из Case Western Reserve University (США). Исследователи сравнили действие двух маркеров: простатоспецифический антиген (PSA), используемый для измерения уровня воспаления при болезнях простаты, и показатели маркера CAL в деснах и зубах, которые могут являться индикатором для периодонтита. Уровень PSA 4,0 нг/мл крови может служить признаком внутреннего воспаления или злокачественного новообразования. В то же время концентрации CAL больше, чем 2,7 мм указывают на развитый периодонтит. Как и простатит, болезнь периодонтита также вызывает высокие уровни воспаления. В обследовании приняли участие 150 мужчин с простатитом от легкой до тяжелой формы с диагностированным воспалением, а в некоторых случаях с злокачественными новообразованиями. Участники были разделены на две группы: с высоким уровнем маркера PSA для умеренных или серьезных форм простатита или злокачественности и тех, чей уровень этого маркера был ниже 4 нг/мл. Все мужчины не проходили стоматологическое лечение по крайней мере три месяца. Оказалось, что пациенты с наиболее тяжелой формой простатита имели также все симптомы развитого периодонтита. Медики считают, что обе болезни связывают одни и те же воспалительные механизмы действия.

Источник: Ami-tass.ru

Преждевременная эякуляция вызвана дефектом гена DAT1

Очень долгое время специалисты считали, что причина преждевременной эякуляции кроется в психологических проблемах, к примеру, невозможности расслабиться во время секса. В связи с этим мужчинам, страдающим от данного расстройства, предписывали принимать антидепрессанты, снимающие чувство нервного возбуждения, и практиковать техники расслабления. Однако недавнее открытие шведских и финских ученых изменило взгляд на вещи. Оказывается, преждевременная эякуляция обусловлена дефектом гена, который контролирует выброс доamina, химического нейротрансмиттера, играющего значимую роль буквально во всем, начиная с движений и внимания, заканчивая ощущениями удовольствия и награды, пишет «The Daily Mail». В ходе исследования эксперты изучили 1300 мужчин в возрасте от 18 до 45 лет. Потом участники исследования сдали на анализ образцы слюны. Результаты анализов показали, что мужчины, имеющие немного иную форму гена, действительно чаще страдали от преждевременной эякуляции. Теперь специалисты надеются, что лекарства, вызывающие всплеск доamina в мозге, могли бы стать новым способом лечения преждевременной эякуляции, от которой в одной только Великобритании страдает каждый первый мужчина из четырех.

Источник: Medicine.newsru.com

Каждое третье опухолевое заболевание может быть предотвращено

По данным World Cancer Research Fund, около 1/3 всех известных на сегодня видов опухолей может быть предотвращено, причем в это число не входят онкологические заболевания, избежать которых можно отказом от табакокурения. В результате проведенного исследования удалось определить, что при соблюдении диеты, ведении здорового образа жизни, обеспечении достаточного уровня физической активности и контроля за массой тела можно избежать в том числе 24% рака почки, 21% рака мочевого пузыря, 11% рака предстательной железы.

Данные приведены из расчета на всю популяцию и не отражают индивидуальный риск развития того или иного рака.

В рекомендациях World Cancer Research Fund, пропагандирующих здоровый

образ жизни, говорится о пользе пеших прогулок, катания на велосипеде, необходимости обеспечения здорового питания в государственных и школьных учреждениях, запрещения рекламы сладких напитков и нездоровой пищи детям и т.д. Известно множество факторов риска развития рака, среди них есть и такие, на которые повлиять невозможно, например наследственность. Здоровый образ жизни – это всего лишь способ сделать все возможное от нас для снижения вероятности возникновения опухолей. Безусловно, данные рекомендации не дают 100% гарантий, но они могут помочь устранить дополнительный риск развития рака. А если рак уже возник, важна его ранняя диагностика, обеспечить которую поможет обследование при помощи рутинных скрининговых методов.

Источник: www.roou.ru

В Великобритании началась продажа первого принимаемого внутрь препарата для лечения преждевременной эякуляции

Новое средство под названием дапоксетин (dapoxetine) относится к группе селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, куда входят такие популярные антидепрессанты, как флуоксетин, дулоксетин, сертралин и многие другие. В отличие от большинства своих одногруппников дапоксетин не требует приема длительными курсами и эффективен даже при однократном применении в промежутке от трех до одного часа перед половым актом.

Как показали клинические испытания на мужчинах, у которых половой акт продолжался менее минуты, 30 мг препарата увеличивают это время в среднем до 2 мин. 47 с, а 60 мг — до 3 мин. 19 с. Этот же показатель у принимавших плацебо составлял 1 мин. 45 с. Лекарство, в последние месяцы одобренное к применению в

ряде европейских стран, пока не получило британскую лицензию. Однако законы страны разрешают врачам прописывать пациентам нелегализованный препарат под свою ответственность при условии, что альтернатив его применению у конкретного больного не существует.

В силу указанных причин дапоксетин распространяется через Интернет после онлайн-консультации врача. Консультации в Интернете позволяют охватить максимальное число мужчин с преждевременным семяизвержением, поскольку большинство из них стесняется лично обсуждать этот вопрос с врачом. Преждевременная эякуляция — широко распространенное сексуальное расстройство. По статистике, около трети мужчин когда-либо сталкиваются с такой проблемой.

Источник: Medportal.ru

Изоформа простатспецифического антигена p2PSA помогает обнаружению РПЖ

Диагностическая точность обнаружения рака предстательной железы (РПЖ) могла быть улучшена при использовании изоформы простатспецифического антигена p2PSA в комбинации с общим количеством PSA (tPSA) и свободным PSA (fPSA), сообщают исследователи. Флип Янсен и коллеги проанализировали образцы сывороток, взятые от мужчин, участвующих в программах скрининга РПЖ.

Образцы были получены из двух различных медицинских центров: у 405 мужчин из первого центра и 351 мужчины из второго центра. Мужчины были в возрасте, по крайней мере, 50 лет, имели полную концентрацию PSA 2-10 нг/мл, подверглись трансректальной игольчатой биопсии под контролем ультразвука в шести или больше точках и получили гистологически подтвержденный диагноз. В целом, у 400 из мужчин был диагностирован РПЖ. В первом медицинском центре у мужчин с раком простаты были значительно более высокие значения p2PSA, чем у мужчин без РПЖ. Предикторные значения были значительно выше, чем для tPSA (0,585 и 0,534, соответственно) и fPSA (0,675 и 0,576, соответственно).

При 95%-й и 90%-й чувствительности, специфичность phi составляла 23% и 31% по сравнению с только 10% и 8% для tPSA соответственно.

Авторы заключают: «Принимая во внимание более высокую клиническую специфичность phi и p2PSA относительно tPSA и fPSA, использование phi и p2PSA может потенциально изменить число мужчин, получающих рекомендации проведения биопсии».

Источник: Abbottgrowth.ru

Курение марихуаны приводит к фальстарту сперматозоидов

Ученые из США выяснили, что важную роль в механизме активации движения сперматозоидов играют вырабатываемые организмом аналоги алкалоидов конопли (эндоканнабиноиды). Отчет об исследовании сотрудников Университета Калифорнии в Сан-Франциско под руководством Юрия Киричка опубликован в журнале Cell.

Специалисты Университета Калифорнии обнаружили протонные каналы типа Hv1, которые обеспечивают выход ионов водорода из клетки, снижая таким образом кислотность среды внутри сперматозоидов. Веществом, активирующим открытие протонных каналов, оказался эндоканнабиноид анандамид, который представлен в половых путях женщин и в высокой концентрации обнаруживается непосредственно вблизи яйцеклетки. По мнению исследователей, описанным механизмом объясняется снижение фертильности (способности к зачатию) у курильщиков марихуаны. Ученый также предположил, что новые контрацептивы для мужчин будут разрабатываться на основе веществ, которые блокируют действие анандамида и открытие протонных каналов Hv1, предотвращая активацию сперматозоидов.

Источник: medportal.ru

Разработан метод отбора сперматозоидов с высоким показателем целостности ДНК

Американские ученые разработали метод отбора сперматозоидов с высоким показателем целостности ДНК, сообщает PhysOrg. Такие клетки обеспечивают наибольшую вероятность зачатия и рождения здорового потомства. Существующие исследования мужской фертильности позволяют оценить концентрацию спермы и подвижность сперматозоидов. Однако они не дают информации о том, насколько содержащийся в мужских половых клетках генетический материал пригоден для оплодотворения.

При естественном зачатии отбор наиболее «качественного» сперматозоида проводит сама яйцеклетка — сквозь ее оболочку для оплодотворения может проникнуть лишь мужская клетка, содержащая целостную ДНК; у клеток же с фрагментированным геномом шансы оплодотворить яйцеклетку минимальны.

Однако при проведении экстракорпорального оплодотворения путем инъекции сперматозоида в яйцеклетку (ИКСИ) такой отбор невозможен. Исследователи из Йельского университета разработали метод селекции клеток, максимально приближенный к природному.

Они наносили образцы спермы 50 мужчин на поверхность, часть которой была обработана гиалуроновой кислотой — компонентом оболочки яйцеклетки. При маркировке сперматозоидов с целостной и фрагментированной ДНК флуоресцирующими красителями разных цветов выяснилось, что клетки с неповрежденным геномом лучше остальных связывались с этим веществом. Таким образом, отбор сперматозоидов по средству к гиалуроновой кислоте позволяет повысить успешность ИКСИ и снизить вероятность хромосомных нарушений у потомства.

Источник: Medportal.ru

Комбинированное применение тамсулозина и финастерида перед трансуретральной резекцией простаты

Ю.Г. АЛЯЕВ,
Л.М. РАПОПОРТ,
Д.Г. ЦАРИЧЕНКО,
В.О. БУШУЕВ

Клиника Урологии ММА
им. И.М. Сеченова

Урология представляет собой одну из клинических дисциплин, в которой благодаря внедрению современных технологий используется новая лечебно-диагностическая тактика в отношении большинства урологических заболеваний (1). Одним из таких заболеваний является доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ). Стремление современной медицины к повышению качества жизни пациента, достижения в области нейрофизиологии и нейрогистохимии позволили синтезировать препараты для медикаментозного лечения ДГПЖ, такие как ингибиторы 5 α -редуктазы и α 1-адреноблокаторы. Исследования подтвердили эффективность как монотерапии (2), так и комбинированной терапии препаратами данных групп (3).

В исследованиях John D. McConnell et al. (2005) (4) доказано, что комбинированная терапия (финастерид + доксазозин) в течение года снижает риск общей клинической

прогрессии ДГПЖ с 66% до 1,5% ($p < 0,001$), что значительно больше, чем монотерапия каждым из препаратов ($p < 0,001$). В долгосрочной перспективе, в течение последующих четырех лет, только у 5% ($p < 0,001$) выявлено прогрессирование клинической симптоматики. Лечение финастеридом и комбинированной терапией снижает риск операции на 64% ($p < 0,001$) и 67% ($p < 0,001$) соответственно, по сравнению с плацебо. Однако авторами не проанализировано влияние комбинированной терапии на развитие интра- и послеоперационных осложнений у этой категории больных.

Таким образом, в настоящее время комбинированная терапия α 1-адреноблокаторами и ингибиторами 5 α -редуктазы считается первой линией для лечения мужчин с умеренными симптомами ДГПЖ (5). Учитывая, что успех достигнут при монотерапии каждым из этих препаратов, увеличивается интерес к комбинированной терапии. Крупномасштабных исследований с целью определения эффективно-

сти такой комбинации в качестве предоперационной подготовки к трансуретральной резекции (ТУР) недостаточно. Необходимы дополнительные исследования для уточнения роли этих препаратов в лечении ДГПЖ, а также для повышения качества оказываемой медицинской помощи.

Основной задачей нашего исследования явилось проведение оценки эффективности комбинированной терапии α 1-адреноблокаторами и ингибиторами 5 α -редуктазы в уменьшении риска интра- и послеоперационных осложнений при проведении ТУР. Известно, что массивная гематурия является одним из основных осложнений ТУР и требует проведения гемотрансфузии, а также затрудняет визуализацию операционного поля и удлиняет вмешательство (4). Назначение финастерида уменьшает размеры простаты, склерозирует ее, что является профилактикой интраоперационных кровотечений и позволяет убрать больше ткани простаты за единицу времени, сократить длительность операции. α 1-адреноблокаторы улучшают функциональное состояние мочевого пузыря и тем самым позволяют выиграть время, необходимое для проведения терапии, направленной на уменьшение размеров простаты, предупреждают развитие острой задержки мочеиспускания.

В урологической клинике ММА им. И.М. Сеченова в период с января 2008 г. по январь 2009 г. проведена оценка клинической эффективности и безопасности примене-

Комбинированная терапия с применением селективного α 1-адреноблокатора тамсулозина (Сонизин) и ингибитора 5 α -редуктазы финастерида (Простерид) демонстрирует высокую эффективность у пациентов с ДГПЖ путем достоверного улучшения параметров мочеиспускания, уменьшения объема предстательной железы, уменьшения объема остаточной мочи и достоверного улучшения качества жизни. При этом не отмечается каких-либо значимых нежелательных реакций, в том числе в плане гемодинамических показателей.

ПРОСТЕРИД®

финастерид



Устраняет причину ДГПЖ

Хорошо переносится

**Снижает риск развития
осложнений ДГПЖ**



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8,
Тел.: (495) 363-3950, Факс: (495) 363-3949, e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Таблица 1. Результаты предоперационной подготовки комбинацией препаратов Сонизин® (0,4 мг) и Простерид® (5 мг)

Группа	Возраст	Объем простаты, см ³	Объем простаты после лечения, см ³	I-PSS	I-PSS после лечения	Q _{max} , мл/с	Q _{max} после лечения, мл/с
Основная	63,8 ± 4	95,81 ± 8	61,36 ± 9	21,3 ± 2	14,1 ± 3	8,3 ± 4,5	10,5 ± 3,4
Контрольная	65,3 ± 5	92,1 ± 5	94,1 ± 5	20,9 ± 2	16,1 ± 3	8,9 ± 3,2	9,3 ± 2,5

Таблица 2. Результаты интраоперационных исследований

Группа	Время ТУР, мин.	Объем удаленной ткани, г	Объем кровопотери, мл
Основная	90,2 ± 3,8	41,4 ± 6,2	158,78 ± 12,2
Контрольная	101,61 ± 5,3	27,3 ± 5,3	269,38 ± 11,3

ния в качестве предоперационной (перед ТУР) подготовки препаратов тамсулозин (Сонизин) и финастерид (Простерид) у 40 мужчин в возрасте от 54 до 80 лет. Объем предстательной железы, баллы по шкале I-PSS, показатели урофлоуметрии, ПСА были рандомизированы.

Из исследования были исключены больные с подозрением на рак простаты (повышенным ПСА), высоким риском развития острой задержки мочеиспускания (ОЗМ) (эпизоды ОЗМ в анамнезе, Q_{max} < 5 мл/с, остаточная моча > 100 мл), камнями мочевого пузыря. Пациенты были разделены на две группы: основную (20 больных), в которой проводилась предоперационная подготовка комбинацией Сонизина (0,4 мг) с Простеридом (5 мг), и контрольную (20 пациентов), в которой подготовка проводилась только препаратом Сонизин (0,4 мг) ежедневно в течение 6 месяцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В основной группе через 6 месяцев от начала лечения суммарный балл симптомов по шкале I-PSS снизился на 7,2 ± 1,3, объем простаты сократился на 34,5 см³ ± 8,3 (p < 0,05). Максимальная скорость мочеиспускания увеличилась до 10,5 ± 3,4 мл/с. В контрольной группе также отмечено снижение

суммарного балла симптомов по шкале I-PSS на 4,8 ± 1,5 и улучшение параметров мочеиспускания до 9,3 ± 2,5 мл/с (p = 0,08), размеры предстательной железы не изменились (таблица 1). Ни у одного пациента в обеих группах не возникла задержка мочеиспускания за 6 месяцев до операции.

Длительность оперативного пособия в основной группе составила 90,2 ± 3,8 мин., в контрольной группе – 101,6 ± 5,3 мин. Вес удаленной ткани за время оперативного пособия составил (в пересчете на сухой остаток) в основной группе 41,4 ± 6,2 г, в контрольной группе – 27,3 ± 5,3 г. Объем кровопотери в основной группе – 158,78 ± 12,2 мл, в контрольной – 269,38 ± 11,3 мл (таблица 2). Все операции проводились двумя опытными хирургами.

Интраоперационных осложнений ни у одного пациента не отмечено. Длительность дренирования мочевого пузыря в послеоперационном периоде существенно не отличалась у пациентов обеих групп и в среднем составляла одни сутки. В раннем послеоперационном периоде после ТУР в основной группе кровотечения не было, у 1 пациента контрольной группы возникло кровотечение, потребовавшее повторного вмешательства и остановки кровотечения. В позднем послеоперационном периоде

в основной группе кровотечения не было, в контрольной – возникла тампонада мочевого пузыря у 1 больного, что потребовало отмывания сгустков и электрокоагуляции сосудов ложа простаты. На момент выписки из стационара максимальная скорость мочеиспускания увеличилась до 21,3 ± 5,4 мл/с в основной группе и до 19,6 ± 4,8 мл/с в контрольной. Пациенты обеих групп опорожнялись мочевой пузырь полностью.

Комбинированная терапия с применением селективного α1-адреноблокатора тамсулозина (Сонизин) и ингибитора 5α-редуктазы финастерид (Простерид) демонстрирует высокую эффективность у пациентов с ДГПЖ путем достоверного улучшения параметров мочеиспускания, уменьшения объема предстательной железы, уменьшения объема остаточной мочи и достоверного улучшения качества жизни. При этом не отмечается каких-либо значимых нежелательных реакций, в том числе в плане гемодинамических показателей.

Кроме того, комбинированное применение Сонизина и Простерида возможно в качестве подготовки к ТУР предстательной железы, поскольку снижается интенсивность интра- и вероятность послеоперационного кровотечения, улучшается визуализация операционного поля, удаляется больший объем гиперплазированной ткани, что в целом улучшает результаты оперативного лечения больных гиперплазией предстательной железы. 

Литература

1. Мартов А.Г., Лопаткин Н.А. Эффективность и перспективы современной эндouroлогии. Материалы X Российского съезда урологов. М., 2002. С. 655-684.
2. Винаров А.З. Медикаментозное лечение больных гиперплазией предстательной железы. Дисс. ... д. м. н. М., 1999.
3. Мартов А.Г., Ерганов Д.В. Опыт применения дутастерида (Аводарта) перед трансуретральной резекцией доброкачественной гиперплазии простаты больших размеров. Первый Российский Конгресс по эндouroлогии. М., 2008. С. 64-65.
4. John D. McConnell, M.D., Claus G. Roehrborn, M.D., Oliver M. Bautista et al. The Long-Term Effect of Doxazosin, Finasteride, and Combination Therapy on the Clinical Progression of Benign Prostatic Hyperplasia // The new England Journal of medicine 25, 2003; Volume 349: 2387-2398.
5. Roehrborn Claus G. Combination Medical Therapy for Lower Urinary Tract Symptoms and Benign Prostatic Hyperplasia Department of Urology, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, Dallas, TX Rev Urol. 2005; 7(Suppl 8): S43-S51.



Министерство здравоохранения и социального развития РФ
Российское научное медицинское общество терапевтов
Национальное научно-практическое общество скорой медицинской помощи
Всероссийское научное общество кардиологов
Всероссийское общество неврологов
Научное общество гастроэнтерологов России
Российское общество клинических исследователей
Российский государственный медицинский университет
Институт повышения квалификации Федерального
медико-биологического агентства России

24–26 ноября 2010 года

Москва, проспект Вернадского, 84

Национальный конгресс терапевтов

115 лет со дня рождения Е. М. Тареева

Секретариат Конгресса:

117420, Москва, а/я 1
НП «Дирекция
«Национального конгресса терапевтов»
телефон (495) 518-26-70
электронная почта congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Выставка:

НП «Дирекция
«Национального конгресса терапевтов»
телефон (495) 786-25-57
электронная почта congress@nc-i.ru
Дмитрий Смирнов,
Дмитрий Альперович

В рамках Конгресса:

11-й ежегодный форум

Скорая помощь 2010



Основные вопросы программы:

- Современные диагностические технологии в практике врача-терапевта.
- Нефрологическая патология в практике терапевта.
- Актуальные вопросы современной кардиологии.
- Профилактическая кардиология.
- Инфекционные эндокардиты, миокардиты и кардиомиопатии.
- Ревматические заболевания в клинике внутренних болезней.
- Диагностика, профилактика и лечение артериальных и венозных тромбозов.
- Патология желудочно-кишечного тракта в практике врача-терапевта.
- Отдельные аспекты гепатологии.
- Современные тенденции антибактериальной терапии в общеклинической практике.
- Внедрение клинических рекомендаций и стандартов лечения основных терапевтических заболеваний, стандартизация терапевтической помощи.

Генеральные
информационные партнеры:

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
ФАРМАТЕКА

МЕДИЦИНСКИЙ ВРАЧ
ВЕСТИК

Информационные спонсоры:



А.З. ВИНАРОВ,
А.В. АМОСОВ,
Е.А. БЕЗРУКОВ,
Д.В. БУТНАРУ

Клиника урологии ММА
им. И.М. Сеченова

Химиопрофилактика рака простаты: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Проблема рака предстательной железы (РПЖ) – одна из наиболее актуальных и социально значимых. По данным аутопсийного материала, РПЖ встречается у 30-40% мужчин старше 50 лет, умерших не от рака простаты. Клинически значимые формы развиваются в среднем у 13%, а умирает от рака простаты около 3% мужчин (1, 2).

Заболеваемость РПЖ в России на 2000 год составила 13,6 на 100 тыс. населения, что соответствует 4 месту по уровню заболеваемости, а по уровню прироста за период с 1990 по 2000 гг. рак простаты находится на 2 месте (63,9%) (3). За 11 лет (с 1989 по 2000 гг.) число впервые выявленных случаев заболевания увеличилось более чем в 2 раза – с 5,5 до 11,6 тыс. Смертность за эти же годы увеличилась с 6,5 до 7,8 на 100 тыс. населения (3).

Более 8 из 10 пациентов, страдающих РПЖ, – это мужчины старше 65 лет. Ожидается, что к 2050 году про-

цент населения старше 65 лет увеличится в Германии с 16 до 24%, в Италии – с 14 до 22%, в США – с 11 до 18%, а в Японии – с 9 до 22% (4).

Увеличение продолжительности жизни и старение мужского населения закономерно приводят к росту заболеваемости РПЖ.

В настоящее время признается ступенчатая теория канцерогенеза, в которой отмечают 3 последовательных этапа: инициацию, промоцию и прогрессию (5). Признается, что опухолевые клетки имеют «неправильный геном». Процесс опухолевого перерождения – это длительный процесс накопления генетических дефектов (6). Значимую роль в патогенезе повреждения молекул ДНК, мутагенезе и развитии раковых болезней у человека отводят свободным радикалам (7). На этапе инициации и промоции повреждения ДНК не достигают критического уровня, а фенотипически (т.е. на гистологическом уровне) они проявляются предраковым изменением эпителия, что в случае предстательной железы представлено простатической интраэпителиальной неоплазией высокой степени (ПИН ВС) или атипической мелкожелезистой пролиферацией – ASAP (atypical small acinar proliferation). С течением времени повреждения ДНК достигают необратимого критического уровня, и развивается рак простаты *in situ*. В дальнейшем он приобретает способность к инвазивному и метастатическому росту. На основании многочисленных клинических, эпидемиологических, молекулярно-генетических и гистохимических исследований выявлена интимная связь ПИН ВС, ASAP и РПЖ.

Таким образом, непосредственным гистологическим субстратом, на который с целью профилактики РПЖ может быть направлено воздействие потенциальных химиопрофилактических агентов, является ПИН ВС и ASAP.

Следует отметить особенности эпидемиологии рака простаты в глобальном масштабе (рисунок 1).

Наиболее высокая заболеваемость, как отмечалось, встречается в западных странах: в США – от 44,3 до 100,2 (в зависимости от расы и места проживания), в Швеции – 44,4, в Швейцарии – 36,3 на 100 тыс. населения; наиболее низкая – в юго-восточном регионе: в Шанхае – 0,8, в Японии – около 4, в Гонконге – 5,1, в Индии – 6,8 на 100 тыс. населения (8). То есть заболеваемость в Азии в 100 с лишним раз ниже, чем в Северной Америке (9).

Заболеваемость раком простаты среди китайцев, мигрировавших в США (Лос-Анджелес), составляет 19,8 на 100 тыс. населения, т.е. более чем в 20 раз выше, чем в Китае. Аналогичная картина отмечается и среди японцев: заболеваемость японцев в США составляет от 32,9 до 34,4 на 100 тыс. населения (9), т.е. в 8,5 раз выше, чем в Японии (10).

Анализ эпидемиологических данных позволяет сделать вывод, что заболеваемость РПЖ зависит не только от генетических и расовых факторов, но также обусловлена особенностями региона проживания. Большинство ученых склонны считать, что под «особенностями региона» следует подразумевать особенности рациона (11).

Диета, богатая различными антиоксидантами (витамины Е, С, А, каротиноиды и др.) и фитостероидными

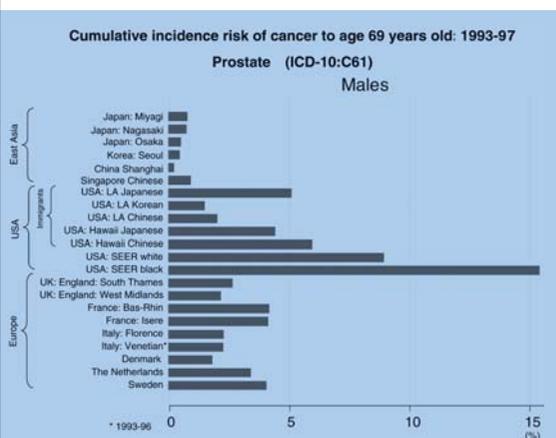


Рисунок 1. Совокупный риск заболеваемости раком простаты к 69 годам

Таблица. Исследования по профилактике рака простаты

Субъект исследования	Объект исследования	Количество участников	Статус исследования	Результат исследования
Здоровые мужчины	Селен и витамин Е: монотерапия или их комбинация. SELECT	35533	Получены результаты (2009)	Ни селен, ни витамин Е в виде монотерапии или в комбинации: селен + витамин Е неэффективны в профилактике развития рака простаты
Здоровые мужчины (The Physicians' Health Study II)	Витамин С и витамин Е	14461	Окончено	Ни витамин С, ни витамин Е в виде монотерапии или в комбинации: витамин С + витамин Е неэффективны в профилактике развития рака простаты
Здоровые мужчины	Финастерид или Плацебо. PCPT	18882	Окончено	Снижение риска РПЖ на 25%
Повышен ПСА + отрицательная биопсия. Высокий риск рака простаты	Дутастерид или Плацебо. REDUCE	8231	Окончено	Снижение риска РПЖ на 23,5%
Выявленная ПИН ВС	Торемифен	1200	Окончание исследования – в 2010 г.	Ожидаются

(флавоноиды и изофлавоноиды), характерная для населения Азии и Средиземноморья, обуславливает более низкую частоту РПЖ, чем характер питания в Западной Европе и США (12), где в основном потребляется высококалорийная пища и преобладает гиподинамия.

В качестве химиопрофилактических агентов рака простаты исследуются следующие: ингибиторы 5- α -редуктазы (финастерид, дутастерид), селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (торемифен), селен, витамины Е, С, А, Д; каротиноиды (ликопин, β -каротин), селен, компоненты зеленого чая и изофлавоноиды сои (генистеин, диадзеин), нестероидные противовоспалительные препараты и другие.

В таблице представлены основные исследования по профилактике рака простаты, осуществляемые в мире.

SELECT (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) (13) – крупное рандомизированное интервенционное исследование, спонсируемое Национальным институтом рака США. Дизайн исследования: здоровые мужчины старше 50 лет были разделены на 4 группы, получающие: селен, витамин Е, селен и витамин Е, плацебо. Результаты исследования указывают: ни селен, ни витамин Е, ни их комбинация не приводят к снижению риска развития рака простаты (14).

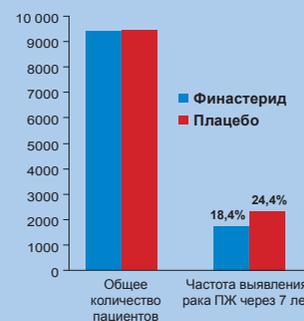
Тем не менее Dolph L. Hatfield, Vadim N. Gladyshev (15) указывают на необходимость исследований, которые помогут лучше понять биологическую роль селена в организме, чтобы использовать данный микроэлемент с наибольшей выгодой для человека.

PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial) (16) – первое крупномасштабное исследование по профилактике рака простаты. Финастерид – ингибитор

5- α -редуктазы II типа. Дизайн исследования: в исследовании участвовали мужчины в возрасте от 55 лет и старше с нормальными данными пальцевого ректального исследования простаты и уровнем простатспецифического антигена (ПСА) 3 нг/мл и менее. Испытуемые были разделены на 2 группы: I группа получала финастерид 5 мг/сут., II – плацебо. Длительность наблюдения – 7 лет. В случае повышения уровня ПСА выше 4 нг/мл в ходе наблюдения рекомендовалась биопсия простаты. После окончания исследования всем больным рекомендовалось пройти биопсию вне зависимости от уровня ПСА. Результаты: частота выявления РПЖ в группе финастерида оказалась на 24,8% меньше, чем в группе плацебо (рисунок 2).

Однако в группе финастерида частота рака с высоким показателем Глисона (7-10) была выше. Эти данные вызвали многочисленные дебаты. Тем не менее после корректировки результатов исследования (по плотности биоптатов) оказалось, что финастерид снижает риск рака простаты как с высоким, так и с низким показателем Глисона (17). Объяснение следующее: финастерид, уменьшая общий объем простаты, не влияет на объем имеющейся низкодифференцированной опухоли, тем самым повышая выявляемость рака с высоким показателем Глисона при повторной биопсии.

REDUCE (Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events) (18) – 4-летнее проспективное рандомизированное мультицентровое плацебо-контролируемое III фазы исследование (дутастерид – ингибитор 5- α -редуктазы обоих типов). Пациентам 50-75 лет с повышенным уровнем ПСА (2,5-10 нг/мл) и наличием ПИН ВС в течение 4 лет назначали дутастерид 0,5 мг/сут. Кон-

Профилактика развития рака простаты: исследование PCPT


Частота выявления рака ПЖ в группе финастерида на 24,8% меньше, чем в группе плацебо

Рисунок 2. Результаты исследования PCPT
Профилактика развития рака простаты : исследование REDUCE

Рисунок 3. Результаты исследования REDUCE

трольная биопсия простаты выполнялась через 12 и 24 месяца.

Результаты: в группе дутастерида снижение рака простаты на 23,5% (рисунок 3, 4).

Торемифен (Toremifene) относится к группе селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов. В 2006 г. опубликованы данные двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (фаза IIB) (19). Дизайн исследования: пациенты (всего 514 мужчин) с выявленной ПИН ВС в течение года получали торемифен в

Профилактика развития рака простаты : исследование REDUCE.

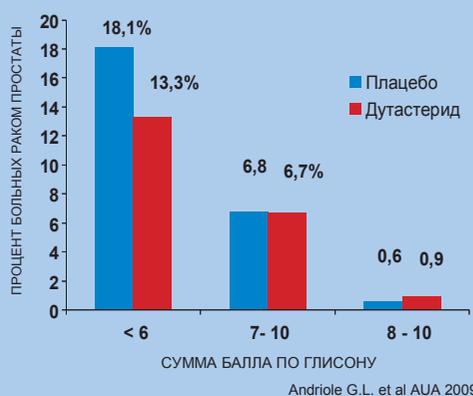


Рисунок 4. Результаты исследования REDUCE: различия по степени дифференцировки опухоли

дозировке 20 мг/сут., 40 мг/сут., 60 мг/сут. или плацебо. Повторные биопсии выполняли через 6 и 12 месяцев. Результаты: каждая из трех доз торемифена приводила к снижению риска развития рака простаты. Наиболее эффективной оказалась дозировка 20 мг/сут., при которой риск развития РПЖ снижался на 48,2% (9,1% vs 17,4%, $p < 0,05$) по сравнению с группой плацебо. Побочные эффекты в группах достоверно не отличались от плацебо. Сумма баллов по Глиссону достоверно не отличалась в подгруппах. Результаты данного исследования послужили толчком для

более углубленного изучения влияния торемифена на риск развития рака простаты.

В настоящее время (с 2005 по 2010 гг.) проводится исследование (20) (A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Efficacy and Safety Study of Toremifene Citrate for the Prevention of Prostate Cancer in Men With High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia) по профилактике рака простаты у мужчин с ПИН ВС. Дизайн исследования: мужчины 30 лет и старше (всего рекрутировано 1590 добровольцев) с выявленной ПИН ВС в течение 36 месяцев получают 20 мг/сут. торемифена цитрата или плацебо. Контрольные биопсии выполняются через 12, 24 и 36 месяцев от начала приема препарата. Результаты исследования планируется получить в феврале 2010 года.

Селен (L-Selenium-Based Chemoprevention Of Prostate Cancer Among Men With High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia) (21) – двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное исследование (фаза III) по профилактике рака простаты у мужчин с ПИН ВС. Дизайн исследования: мужчинам старше 40 лет с диагностированной ПИН ВС в течение 3 лет назначают селен-метионин в дозировке 200 мкг/сут. или плацебо. Контрольные обследования пациентов прово-

дятся 2 раза в год в течение 2 лет, далее 1 раз в год в течение 8 лет. Результаты будут оцениваться на основании контрольной биопсии простаты.

Соя, витамин Е, селен (A double blind, placebo-controlled, randomized study of combination vitamin E, selenium and soy product in patients with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia) (22) – двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное исследование по профилактике рака простаты у мужчин с ПИН ВС. Дизайн исследования подобен предыдущим. Пациентам с ПИН ВС в течение 3 лет назначали пищевую добавку, содержащую сою, витамин Е, селен (дозировку не указаны) или плацебо. Через 12, 24 и 36 месяцев выполнялась биопсия простаты. Результаты получены в этом году (23). К сожалению, данная комбинация (соя, витамин Е, селен) не приводит к снижению риска развития рака простаты. Рак простаты выявлен у 26,4% мужчин, что не отличается от группы плацебо.

Проблема профилактики рака простаты актуальна. Поиск путей профилактики поможет глубже понять механизмы возникновения рака простаты. Результаты исследований указывают на эффективность профилактики РПЖ пока главным образом с помощью ингибиторов 5- α -редуктазы (финастерид и дутастерид).

Литература

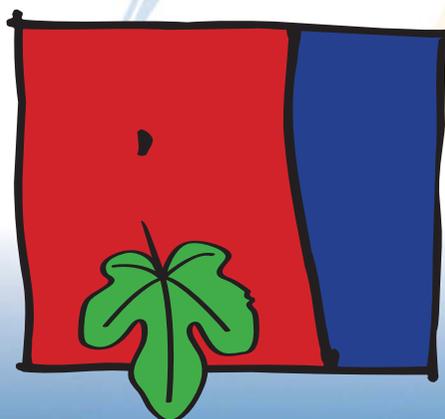
- Seidman H., Mushinski M.H., Gelb S.K., Silverberg E. Probabilities of eventually developing or dying of cancer: United States. (Abstr) // Cancer J Clin. 1985; 35: 36-56.
- Coates M., Armstrong B. Cancer in NSW. Incidence and Mortality. 1994; 58-59.
- Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. М., 2003. С. 437-439.
- Carter H.B., Coffey D.S. The prostate: an increasing medical problem. Prostate cancer. 1990; 16: 39-48.
- Мазо Е.Б., Мешков В.В.. Простатическая интраэпителиальная неоплазия. М.: Гэтар-мед, 2001. С. 10-11.
- Мушкхамбаров Н.Н., Кузнецов С.Л. Молекулярная биология. М.: Медицинское информационное агентство, 2003. С. 501.
- Endogenous generation of reactive oxidants and electrophiles and their reactions with DNA and protein. Lawrence J. Marnett, James N. Riggins, and James D. West.
- Parkin D.M., Muir C.S., Whelan S.L., Gao Y.T., Ferlay J. (eds), Powel J. Cancer incidence in five Continents, vol. VI, IARC Scientific Publication, №20, Lyon (1992).
- Boyle P, Maisonneuve P, Napalkov P. Incidence of prostate cancer will double by the year 2030: the argument for // Eur. Urol. 1996; Vol. 29, Suppl. 2: 3-9.
- Заридзе Д.Г. Эпидемиология рака простаты. В материалах Европейской школы онкологов. «Рак простаты». М., 1997.
- Kolonel L.N., Hankin J.H., Whittemore A.S., Wu A.H., Gallagher R.P., Wilkens L.R., John E.M., Howe G.R., Dreon D.M., West D.W. and Paffenbarger R.S., Jr. (2000) Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. 9, 795-804.
- Norrish A.E., Jackson R.T., Sharpe S.J., Skeaff C.M. Prostate cancer and dietare carotinoids // Am. J. Epidemiol. 2000; Vol. 151: 119-123.
- Klein E.A., Thompson I.M., Lippman S.M., Goodman P.J., Albanes D., Taylor Ph. R., Coltman C. SELECT: the selenium and vitamin E cancer prevention trial // Urol. Oncol. 2003; Vol. 21: 59-65.
- Lippman S.M., Klein E.A., Goodman P.J., Lucia M.S., Thompson I.M., Ford L.G., Parnes H.L., Minasian L.M., Gaziano J.M., Hartline J.A., Parsons J.K., Bearden J.D. 3rd, Crawford E.D., Goodman G.E., Claudio J., Winquist E., Cook E.D., Karp D.D., Walther P., Lieber M.M., Kristal A.R., Darke A.K., Arnold K.B., Ganz P.A., Santella R.M., Albanes D., Taylor P.R., Probstfeld J.L., Jagpal T.J., Crowley J.J., Meyskens F.L. Jr, Baker L.H., Coltman C.A. Jr. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) // JAMA. 2009 Jan 7; 301(1): 39-51. Epub 2008 Dec 9.
- Dolph L. Hatfield and Vadim N. Gladyshev. The Outcome of Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) Reveals the Need for Better Understanding of Selenium Biology Mol Interv. 2009 February; 9(1): 18-21.
- Thompson I.M., Goodman P.J., Tangen C.M., Lucia M.S., Miller G.J., Ford L.G. et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer // N Engl J Med. 2003; 349: 215-24.
- Kaplan S.A., Roehrborn C.G., Meehan A.G., Liu K.S., Carides A.D., Binkowitz B.S., Heyden N.L., Vaughan E.D. Jr. PCPT: Evidence that finasteride reduces risk of most frequently detected intermediate- and high-grade (Gleason score 6 and 7) cancer // Urology. 2009 May; 73(5): 935-9. Epub 2009 Mar 28.
- Andriole G., Bostwick D., Brawley O., Gomella L., Marberger M., Tindall D. et al. Chemoprevention of prostate cancer in men at high risk: rationale and design of the reduction by dutasteride of prostate cancer events (REDUCE) trial // J Urol. 2004; 172: 1314-7.
- Price D., Stein B., Sieber P., Tutrone R., Bailen J., Goluboff E., Burzon D., Bostwick D., Steiner M. Toremifene for the prevention of prostate cancer in men with high grade prostatic intraepithelial neoplasia: results of a double-blind, placebo controlled, phase IIB clinical trial // J Urol. 2006 Sep; 176(3): 965-70; discussion 970-1.
- <http://www.gtxinc.com/Pipeline/Toremifene20mg.aspx?Sid=3>
- Marshall J.R., Sakr W., Wood D., Berry D., Tangen C., Parker F., Thompson I., Lippman S.M., Lieberman R., Alberts D., Jarrard D., Coltman C., Greenwald P., Minasian L., Crawford E.D. Design and progress of a trial of selenium to prevent prostate cancer among men with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006 Aug; 15(8): 1479-84.
- http://webapps.cihrrsc.gc.ca/funding/detail_e?pResearchId=1530482&p_version=CS&p_language=E&p_session_id=638778
- Fleshner et al. Randomized trial of combination vitamin E, selenium and soy protein among men with high grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN). The Journal of Urology, 2009; 181 (4): 263 DOI: 10.1016/S0022-5347(09)60750-3.

Фокусин[®]
ТАМСУЛОЗИН

ПЕНЕСТЕР
финастерид

ДОКСАЗОЗИН
ЗОКСОН

Комбинированная терапия препаратами α_1 -адреноблокаторов и ингибиторов 5α -редуктазы признана терапией выбора у пациентов с высоким риском прогрессии ДГПЖ¹

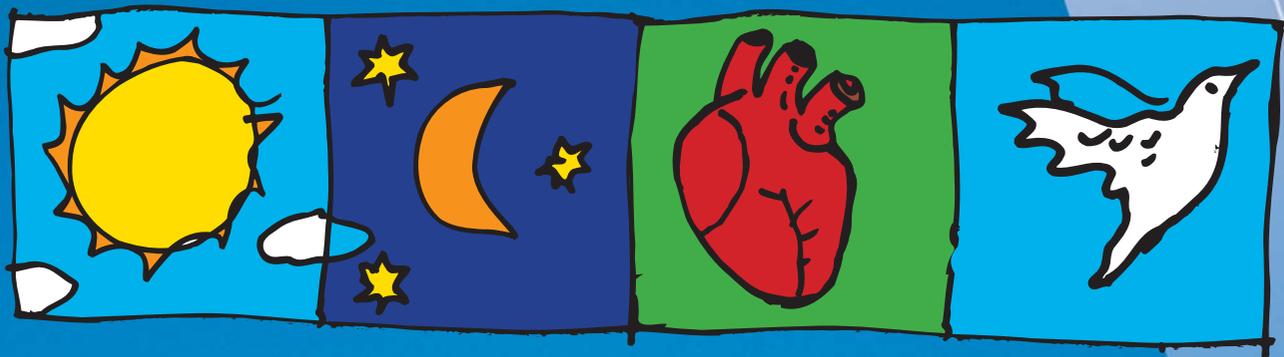


Комбинированная терапия:^{2,3}

- Существенно уменьшает прогрессию доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ)
- Снижает риск острой задержки мочи
- Уменьшает риск хирургического вмешательства
- Клинически значимо улучшает качество жизни пациентов

ЖИЗНЬ В ФОКУСЕ

Современный подход к терапии ДГПЖ



1. В. Е. Охриц, А. Б. Богданов, Е. И. Велиев. Особенности лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы у больных с высоким риском прогрессии заболевания. Лечение врач. февраль 2008; стр. 82-85; № 2. 2. JD McConnell et al. The Long-Term Effect of Doxazosin, Finasteride and Combination Therapy on the Clinical Progression of Benign Prostatic Hyperplasia. N Engl J Med. 349: 25; 2003: 2387-2398. 3. А. Б. Богданов, И. В. Лукьянов, Е. И. Велиев. Эффективность и безопасность комбинированного применения доксазозина и финастерида при лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Трудный пациент. № 3, том 5; 2007; стр.41-45.

RU.GNL.09.12.01

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ. Перед назначением препаратов ознакомьтесь с полным вариантом инструкции

Рег. уд.: ЛС-001633 (фокусин)
П №014395/01 (зоксон)
ЛС-000133 (пенестер)

ООО «ЗЕНТИВА Фарма»
119017, Москва, Б.Ордынка, 40/4-604
тел.: 721-16-66/67/68, факс: 721-16-69
e-mail: info@zentiva.ru, www.zentiva.ru

ZENTIVA
Компания Группы санofi-авентис

Состояние костного обмена и результаты применения золедроновой кислоты при местнораспространенном и диссеминированном раке простаты

Ю.Г. АЛЯЕВ,
А.З. ВИНАРОВ,
Ю.Л. ДЕМИДКО

Клиника урологии ММА
им. И.М. Сеченова

К настоящему времени отмечено увеличение заболеваемости раком предстательной железы. Это объясняется улучшением диагностики, а также влиянием таких факторов, как старение, наличие рака простаты у родственников, несбалансированным питанием.

Злокачественные опухоли нередко сопровождаются поражением костей. Наиболее часто в кости метастазирует рак предстательной железы (54-85%) и молочной железы (47-85%), легкого (32-64%), щитовидной железы (28-60%) и почки (33-60%). С метастазами в кости связаны нарушения минерального обмена, боль, патологические переломы (1, 2).

Цель гормональной терапии рака простаты – снижение уровня тестостерона и предотвращение его взаимодействия с рецепторами опухолевых клеток простаты. Это создает условия для предотвращения

прогрессирования опухолевого процесса и снижения вероятности появления отдаленных метастазов, наиболее часто поражающих костную систему.

Установлено снижение минеральной плотности костной ткани при максимальной андрогенной блокаде (3, 4). В большинстве случаев прогрессирование рака предстательной железы проявляется метастазированием в кости. Это обусловлено анатомическими взаимоотношениями сосудистой системы простаты и скелета и биологическими свойствами клеток рака простаты (5). Известно, что усиление резорбции костной ткани на фоне МАБ приводит к возникновению новых и прогрессии уже имеющихся костных метастазов (6, 7).

Распространение метастатических клеток рака простаты в костную ткань напрямую связано с активностью ее резорбции (8, 9, 10). Бисфосфонаты – синтетические аналоги пирофосфатов, природ-

ных ингибиторов минерализации, известны достаточно давно, с 1856 года (11). Они были синтезированы в Германии и применялись в основном в текстильной и масляной промышленности. Активное изучение лечебных свойств этого класса препаратов началось в 1970-х годах (11, 12). Появление золедроновой кислоты позволило с максимальной эффективностью влиять на процессы обновления костной ткани, в частности при раке простаты. До сих пор ингибиторы костного обмена рассматриваются как средства паллиативной терапии, однако их потенциал более широк.

Обмен костной ткани характеризуется циклическостью. Кость формируется клетками мезенхимального происхождения – остеобластами, синтезирующими и секретирующими органический матрикс. Резорбция кости осуществляется остеокластами, являющимися многоядерными клетками, формирующимися изначально из гематопоэтических стволовых клеток.

Перестройка (разрушение и образование) костной ткани является циклическим процессом, постоянно и одновременно происходящим во множестве мест скелета. В среднем полное обновление кости у человека отмечается каждые 10 лет. У взрослых в связи с прекращением роста костей в длину около 95% костного обмена связано именно с перестройкой этого органа, которой в любое время подвергается приблизительно 10-15% всей костной поверхности (13).

В настоящее время имеются препараты, относящиеся к классу бисфосфонатов, которые применяются в онкологии с целью уменьшения патологической костной резорбции и уменьшения симптомов поражения скелета. Золедроновая кислота – самый мощный современный бисфосфонат. Снижение патологического костного обмена золедроновой кислотой достигается за счет действия на остеокласт. Оно заключается в подавлении созревания и дифференцировки клетки, ингибировании адгезии к поверхности кости, сокращении периода активности и жизни остеокласта.

С целью уточнения состояния костного обмена исследовали маркеры костного обмена (остеокальцин и β -cross-laps). Остеокальцин – белок, продуцируемый активными остеобластами, является специфическим маркером костной перестройки (ремоделирования), β -cross-laps – продукт деградации коллагена I типа – основного вещества костной ткани.

С целью уточнения влияния различных факторов на состояние костного обмена больных раком простаты мы обследовали 94 больных местнораспространенным и 70 больных диссеминированным раком простаты. Возраст больных I группы составил 66 (53-82) лет (указана медиана, 5 и 95 перцентиль), II – 67 (52-77) лет. Значимой разницы между группами по данному показателю не выявлено ($p = 0,851$). При сравнении групп применен критерий Манна–Уитни.

При метастатическом поражении костей преобладали низкодифференцированные формы опухоли ($p = 0,018$).

Всем больным проводилась гормональная терапия, которая включала аналоги лютеинизирующего рилизинг-гормона или орхидэктомии и/или антиандрогены. При метастатическом поражении костей преобладала комбинация методов ($p = 0,001$).

Уровень простатического специфического антигена при местном процессе составил 1,12 (0,01-51,2) нг/мл, при метастатическом – 30 (0,6-781) нг/мл. Таким образом, стабилизация опухолевого процесса на фоне гормональной терапии в I группе была у 48 (51,1%), прогрессирование у 46(48,9%) больных. При диссеминированном раке – стабилизация была у 12(17,1%), а прогрессирование у 58(82,9%). К моменту исследования параметров костного обмена среди пациентов с диссеминированным раком простаты преобладали больные с прогрессированием опухолевого процесса ($p = 0,001$).

Уровень остеокальцина у больных местнораспространенным раком простаты составил 20,1 (9,3-

55,3) нг/мл (норма остеокальцина для мужчин (51-71 лет) составляет $< 26,3$ нг/мл, β -cross-laps – 0,44 (0,12-1,4) нг/мл (норма β -cross-laps для мужчин (51-71 лет) $< 0,3$ нг/мл). При метастатическом поражении костей маркеры составили соответственно 24,4 (7,4-100,52) нг/мл и 0,63 (0,12-2,7) нг/мл. Показатели находились в пределах нормальных значений или были повышены.

Частота повышения остеокальцина при местнораспространенном раке простаты составила 28%, маркера резорбции – 72%. При диссеминированном раке – 50% и 88% соответственно. В отсутствие метастатического поражения костей отмечена значимая корреляция между маркерами синтеза и резорбции костной ткани ($r = 0,766$, $p = 0,001$) (здесь и далее применен критерий корреляции Пирсона). При метастазах рака простаты в скелет также отмечена значимая корреляция ($r = 0,794$, $p = 0,001$), при этом преобладала тенденция к повышению резорбции, по сравнению с местнораспространенным процессом.

У больных местнораспространенным раком простаты отмечена значимая корреляция между уровнем маркера костной резорбции и возрастом ($r = 0,543$, $p = 0,001$). У больных с метастазами рака простаты в кости такой связи не выявлено ($r = 0,017$, $p = 0,926$). При этом в обеих группах отмечено постепенное увеличение количества больных с признаками повышения костной резорбции по мере возраста.

Мы сравнили частоту повышения маркера костной резорбции в зависимости от наличия и вида кастрации. Так, у больных с местным распространением опухолевого процесса и отсутствием воздействия на яички частота повышения маркера костной резорбции составила 40%, при лечении аналогами ЛГРГ – 74%, при хирургической кастрации – 83%. При диссеминированном раке простаты повышенный уровень β -cross-laps выявлен у 80% пациентов при медикаментозной кастрации и у 100% при орхидэктомии.

Не выявлено корреляции между продолжительностью гормональ-

ной терапии и уровнем маркера костной резорбции ни при местном ($r = 0,157$, $p = 0,298$), ни при диссеминированном раке простаты ($r = 0,005$, $p = 0,98$).

Основным проявлением повышения интенсивности костного обмена у больных раком простаты в отсутствие метастазов было снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ). Так, при нормальном показателе маркера костной резорбции нормальная МПКТ бедра выявлена у 10% больных, остеопения – у 6,7%, остеопороз – у 3,3%. При повышении маркера костной резорбции нормальная и повышенная плотность бедра выявлена у 16,6%, остеопения у 43,3%, остеопороз – у 20,0% ($p = 0,377$) (применен критерий хи-квадрат).

Антирезорбтивная терапия бисфосфонатами под контролем ее эффективности жизненно необходима с использованием всех доступных способов лучевой и лабораторной диагностики состояния костного обмена у больных местнораспространенным и диссеминированным раком простаты.

По данным литературы, частота поражения костей скелета при раке простаты составляет 65-80%. Мы сравнили интенсивность костного обмена с числом метастатических очагов по классификации Solovay.

Выявлена значимая корреляция при числе очагов поражения до 6 ($r = 0,501$, $p = 0,048$). При выявлении по данным остеосцинтиграфии от 6 до 20 очагов корреляция была более выраженной ($r = 0,857$, $p = 0,001$), причем признаки повышения костной резорбции преобладали. Мы сравнили чувствительность и специфичность маркеров костного обмена в отношении выявления метастатического поражения костей, которое было выявлено при остеосцинтиграфии. Установлено,

что данные параметры сопоставимы с простатическим специфическим антигеном.

На сегодня имеются препараты, относящиеся к классу бисфосфонатов, которые применяются в онкологии с целью уменьшения патологической костной резорбции и уменьшения симптомов поражения скелета. Золедроновая кислота – самый мощный современный бисфосфонат.

Снижение патологического костного обмена золедроновой кислотой достигается за счет действия на остеокласт. Оно заключается в подавлении созревания и дифференцировки клетки, ингибировании адгезии к поверхности кости, сокращении периода активности и жизни остеокласта.

Отмечено, что прогрессия метастазов рака простаты связана с активностью костной резорбции. Применение золедроновой кислоты уменьшает костную резорбцию и уменьшает число метастатических очагов в моделях рака простаты. До создания золедроновой кислоты применение бисфосфонатов не вызывало снижения риска костных метастазов рака простаты. Золедроновая кислота замедляет достоверно ($p < 0,001$) потерю костной массы у больных метастатическим раком простаты на фоне антиандрогенов.

Мы применили золедроновую кислоту у 55 больных раком простаты. У больных местнораспространенным раком применение бисфосфонатов сопровождалось незначимым снижением уровня остеокальцина

как относительно исходных значений, так и по сравнению с группой, которая не получала данное лечение ($p = 0,68$) (здесь и далее при сравнении показателей на фоне лечения золедроновой кислотой применен тест Крускалла–Уоллиса). Применение золедроновой кислоты вызвало значимое снижение уровня костной резорбции как по сравнению с исходными данными, так и по сравнению с больными, которые не получали антирезорбтивную терапию ($p = 0,005$).

У больных диссеминированным раком простаты отмечено значимое снижение уровня остеокальцина по сравнению с исходными показателями и данными пациентов, которые не получали золедроновую кислоту ($p = 0,014$). Отмечено снижение уровня маркера костной резорбции по сравнению с исходными данными и с больными, которые не получали антирезорбтивную терапию, хотя и менее значимое ($p = 0,134$). Различная реакция составляющих костного обмена отражает особенности его при местнораспространенном и диссеминированном раке простаты.

Снижение костной резорбции на фоне применения золедроновой кислоты у больных местнораспространенным раком простаты позволило добиться увеличения МПКТ в течение 12 месяцев наблюдения. Еще один результат применения золедроновой кислоты – уменьшение вероятности появления метастазов в кости ($p = 0,74$).

При нормальном исходном уровне маркера костной резорбции вы-

живаемость больных с метастазами была достоверно ниже ($p = 0,0010$, чем при повышенном. Этот факт может быть доказательством того, что повышение костного обмена может носить защитный, компенсаторный характер. Повышение интенсивности костного обмена, вероятно, служит для изолирования распространяющихся опухолевых клеток.

Снижение интенсивности костной резорбции, которое достигается применением золедроновой кислоты, сопровождается повышением выживаемости больных диссеминированным раком простаты ($p = 0,66$).

Таким образом, как исходный уровень костной резорбции, так и реакция костного обмена на применение самого мощного антирезорбтивного препарата оказывали влияние на выживаемость больных метастатическим раком простаты. Медиана выживаемости при исходном нормальном уровне костной резорбции на фоне применения золедроновой кислоты составила 7 месяцев, при повышении уровня β -cross-laps от 0,3 до 0,88 нг/мл – 18 месяцев, при уровне более 0,88 нг/мл – 12 месяцев (применен критерий пропорциональной регрессии Кокса).

Антирезорбтивная терапия бисфосфонатами под контролем ее эффективности жизненно необходима с использованием всех доступных способов лучевой и лабораторной диагностики состояния костного обмена у больных местнораспространенным и диссеминированным раком простаты. 

Литература

1. Skeletal metastases. Galasko C.S. 18-30, 1986 r., T. Sep; (210).
2. Scutellari P.N., Antinolfi G., Galeotti R., Giganti M. Metastatic bone disease. Strategies for imaging. Minerva Med. 2003 r., Apr; 94(2): 77-90.
3. Bruder J.M., Ma J.Z., Basler J.W., Welch M.D. Prevalence of osteopenia and osteoporosis by central and peripheral bone mineral density in men with prostate cancer during androgen-deprivation therapy. Urology. 2006 r., Jan; 67(1): 152-5.
4. Preston D.M., Torr ns J.I., Harding P., Howard R.S., Duncan W.E., McLeod D.G. Androgen deprivation in men with prostate cancer is associated with an increased rate of bone loss. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2002 r., 5(4): 304-10.
5. Моисеенко В.М. Паллиативное лечение больных солидными опухолями с метастатическим поражением костей. В кн. А. Ф. Урманчевой, К.П. Хансона / Под ред. В.М. Моисеенко. Лекции по фундаментальной и клинической онкологии. СПб: Издательство Н-Л, 2004.
6. Orwoll E.S., Klein R.F. Osteoporosis in men. Endocr Rev. 1995 r., Feb; 16(1): 87-116.
7. Eastham J.A. Bone health in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Urol. 2007 r., Jan; 177(1): 17-24.
8. Percival R.C., Urwin G.H., Harris S., Yates A.J., Williams J.L., Beneton M., Kanis J.A. Biochemical and histological evidence that carcinoma of the prostate is associated with increased bone resorption. Eur J Surg Oncol. 1987 r., Feb; 13(1): 41-9.
9. Clarke N.W., McClure J., George N.J. Morphometric evidence for bone resorption and replacement in prostate cancer. Br J Urol. 1991 r., Jul; 68(1): 74-80.
10. Oefelein M.G., Ricchiuti V., Conrad W., Resnick M.I. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. J Urol. 2002 r., Sep; 168(3): 1005-7.
11. Беневоленская Л.И. Бисфосфонаты и остеопороз: руководство по остеопорозу. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003.
12. Кушлинский Н.Е., Любимова Н.В. Бисфосфонаты в лечении метастазов рака предстательной железы в кости. В кн. Ю. Н. Соловьева, М.Ф. Трапезниковой / Под ред. Н.Е. Кушлинского. Рак предстательной железы. М.: РАМН, 2002.
13. Consequences of neoplasia induced resorption and the use of clodronate (Review) Int. J. Oncol. Kanis J.A., O'Rourke N., McCloskey E. 1994 r., T. 5: 713-731.



Для пациентов с метастазами в кости
**ЦЕННОСТЬ КАЖДОГО ДНЯ –
АКТИВНОСТЬ**
ПОД контролем **ЗОМЕТА**

**ЗАМЕДЛЯЕТ РАЗРУШЕНИЕ
И ВОССТАНАВЛИВАЕТ
КОСТНУЮ ТКАНЬ¹**

.....

СНИЖАЕТ РИСК ПЕРЕЛОМОВ²

.....

**УМЕНЬШАЕТ
ИНТЕНСИВНОСТЬ БОЛИ²**

.....



ЗОМЕТА® 
золедроновая кислота
Стойкая защита от постоянной угрозы

1. Zoledronic Acid Effectively Prevents Aromatase Inhibitor – Associated Bone Loss in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer Receiving Adjuvant Letrozole: Z-FAST Study 36-Month Follow-up Results Adam M. Brufsky, Linda D. Bosserman, Richard R. Caradonna, Barbara B. Haley, C. Michael Jones, Halle C. F. Moore, Lixian Jin, Ghulam M. Warsi, Solveig G. Ericson, Edith A. Perez. 2. Zoledronic Acid and Survival in Patients with Metastatic Bone Disease from Lung Cancer and Elevated Markers of Osteoclast Activity Vera Hirsh, MD,* Pierre R. Major, MD, FRCP(C), † Allan Lipton, MD, ‡ Richard J. Cook, PhD, § Corey J. Langer, MD, Matthew R. Smith, MD, PhD, ¶ Janet E. Brown, MD, # and Robert E. Coleman, MD, FRCP**

Регистрационный номер: № ЛС-001356 от 03.03.2006

ZOM/A4/A5/2010

Полную информацию о препарате
можно получить в ООО «Новартис Фарма»
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2
Тел.: (495) 967 1270 • Факс: (495) 967 1268 • www.novartis.ru

В.А. БОЖЕДОМОВ,
С.П. ДАРЕНКОВ,
Е.А. ЕФРЕМОВ,
А.А. КАМАЛОВ,
В.В. КУЗЬМЕНКО

ЦКБ №1 ОАО «РЖД»,
Москва; Кафедра
урологии и оперативной
нефрологии РГМУ,
Москва; НИИ Урологии
Росмедтехнологий,
Москва; Кафедра
урологии ВГМА им.
Н.Н. Бурденко, Воронеж

Роль иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении хронического простатита: результаты сравнительного плацебо-контролируемого исследования препарата Генферон®

Хронический простатит – одно из наиболее распространенных андрологических заболеваний, занимающее третье место по частоте встречаемости после рака предстательной железы и доброкачественной гиперплазии предстательной железы (6). По данным различных авторов, распространенность хронического простатита в популяции колеблется в диапазоне от 8 до 35% (7, 8).

Социальная значимость хронического простатита обусловлена преимущественным развитием данного заболевания у мужчин трудоспособного возраста, а также негативным влиянием на репродуктивное здоровье. Снижение фертильности, сексуальная дисфункция, синдром хронической тазовой боли и расстройства мочеиспускания не только в значительной степени снижают уровень жизни больных хроническим простатитом, но и влекут за собой развитие невротических и депрессивных расстройств, которые нередко требуют проведения дополнительной медикаментозной терапии (2).

До настоящего времени не существует единого мнения об этиологии и патогенетических механизмах развития хронического простатита. Известно, что пусковым моментом в реализации воспалительного процесса в предстательной железе наиболее часто становится инфекционный фактор (10, 11). Специфические свойства отдельных возбудителей (способность к образованию L-форм, своеобразной мимикрии, длительной персистенции

и т. п.), а также частое отсутствие адекватного иммунологического ответа служат причиной упорного течения и хронизации воспалительных изменений в предстательной железе. В то же время фактором, предрасполагающим к развитию хронического простатита, являются анатомические особенности предстательной железы: плотное строение долек, узкие выводные протоки, затрудняющие дренаж, легкое возникновение венозного стаза и т. п. (8).

Отечественные исследования свидетельствуют о формировании существенных иммунологических нарушений у больных хроническим простатитом. Так, достаточно часто у пациентов определяется снижение абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов, натуральных киллеров, истощение системы комплемента, низкий уровень интерферона-альфа и -гамма, декомпенсация функции фагоцитарной активности иммунокомпетентных клеток, снижение концентрации sIgA и повышение содержания провоспалительных цитокинов в секрете предстательной железы (ИЛ-6, ИЛ-8) (1, 3, 9).

Устойчивость ряда возбудителей к традиционным методам лечения хронического бактериального простатита и достоверное угнетение клеточного звена иммунитета диктуют необходимость расширения терапевтического алгоритма при хроническом простатите с введением в него современных иммуномодулирующих препаратов.

Для оценки терапевтических эффектов топической интерферонотерапии хронического бактериального простатита нами было проведено срав-

нительное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности препарата Генферон® (ЗАО «Биокад», Россия). Исследовательскими базами являлись ФГУ НИИ Урологии Росмедтехнологий, кафедра урологии и оперативной нефрологии ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Урологический центр НУЗ ЦКБ №1 ОАО «РЖД» и кафедра урологии ВГМА на базе Дорожной больницы Юго-Восточной железной дороги г. Воронеж.

Целями данного клинического исследования являлись оценка эффективности препарата Генферон® в комплексной терапии хронического бактериального простатита и оценка динамики иммунологических показателей на фоне применения иммуномодулирующей терапии.

Препарат Генферон® (ЗАО «Биокад», Россия) представляет собой суппозитории для ректального и вагинального введения, активными компонентами которых являются рекомбинантный человеческий интерферон альфа2b, таурин и анестезин.

Интерферон-альфа (ИФН-α) обладает широким спектром иммунобиологической активности: он способен ингибировать практически любую стадию размножения вируса, включая процесс проникновения в клетку, транскрипцию, созревание, сборку и высвобождение патогена из клетки (4). ИФН-α увеличивает фагоцитарную активность иммунокомпетентных клеток (макрофагов, моноцитов, нейтрофилов), натуральных киллеров, повышает количество и киллерный потенциал Т-клеток, стимулирует дифференцировку В-лимфоцитов и продукцию ими специфических анти-

тел, способствует повышению уровня секреторного IgA и оказывает ряд других положительных иммуномодулирующих эффектов.

Помимо этого, препараты экзогенного ИФН- α потенцируют действие противомикробных лекарственных средств, что позволяет повысить эффективность этиотропной терапии ряда заболеваний, вызванных трудно поддающимися стандартному лечению микроорганизмами (микоплазмами, уреоплазмами, хламидиями) (5).

Таурин – это незаменимая серосодержащая аминокислота, метаболит цистеина. Оказывает выраженное противовоспалительное антиоксидантное, метаболическое и регенеративное воздействие. Сочетание таурина и ИФН- α в составе одной лекарственной формы увеличивает биологическую активность последнего и обеспечивает более широкий спектр действия препарата по сравнению с другими суппозиторными формами ИФН- α .

Анестезин (бензокаин) – местный анестетик, способствующий устранению основных алгических симптомов, характерных для хронического простатита (боль в промежности, яичках, нижней части живота и др.). Не оказывает системного воздействия.

В настоящее время накоплен обширный опыт применения препарата Генферон® в терапии различных инфекционно-воспалительных заболеваний, а именно хронических воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин, урогенитальных инфекций вирусной и бактериальной этиологии, профилактике инфекционных осложнений после спонтанного аборта, при аногенитальном кондиломатозе, цервикальной неоплазии и др. Имеющиеся научные данные свидетельствуют о высоком терапевтическом потенциале и широком профиле безопасности препарата Генферон®, что послужило предпосылкой для изучения его эффектов в рамках нашего клинического исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Продолжительность наблюдения составила 4 месяца, в течение которых было проведено 3 визита. В рамках визитов всем пациентам выполнялось комплексное клиничко-лабораторное

обследование, включавшее тщательный клинический осмотр, бактериологическое и микроскопическое исследование секрета предстательной железы (СПЖ), бактериологическое исследование трех порций мочи, а также оценку субъективных симптомов хронического простатита по шкале Национального института здоровья США NIH-CHSI (NIH – Chronic Prostatitis Symptom Index). Пациентам, наблюдавшимся на базе НИИ Урологии и кафедры урологии ВГМА, было выполнено дополнительное иммунологическое обследование (определен уровень интерферонов-альфа и -гамма, функциональной активности нейтрофилов, уровня иммуноглобулинов IgA, G и M), клинический анализ крови и общий анализ мочи, а также ТРУЗИ предстательной железы.

После проведения скринингового визита, а также предусмотренных протоколом лабораторно-инструментальных исследований, оценки соответствия критериям включения/невключения и подписания информированного согласия больные рандомизировались в 2 равнозначные группы: основную и группу сравнения. Пациенты основной группы в дополнение к стандартной антибактериальной терапии (ципрофлоксацин в табл. 500 мг 2 р./сут. в течение 10 дней) получали суппозитории Генферон® ректально в дозе 1 000 000 МЕ 2 р./сут. в течение 10 дней. Пациенты группы сравнения также параллельно стандартной антибактериальной терапии получали плацебо, внешне не отличимое от активного препарата.

В течение всего исследования регистрировались нежелательные явления, произошедшие в период приема исследуемого препарата.

Через 3 месяца после начала терапии с пациентом устанавливался телефонный контакт, во время которого исследователем определялась выраженность симптомов хронического простатита по шкале NIH-CHSI.

Данные по эффективности и безопасности исследуемой терапии, полученные в рамках клинического исследования, анализировались при помощи методов описательной, параметрической и непараметрической статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование были включены 160 человек в возрасте от 19 до 55 лет (медиана 37,2 года, нижний и верхний процентиля – 29,0 и 48,0 лет соответственно). Возраст большинства пациентов на момент включения в исследование составил 40-49 лет (59 человек – 36,8%).

Практически все включенные в исследование больные имели отягощенный соматический и урологический анамнез. Так, приблизительно треть мужчин перенесли оперативное вмешательство по поводу варикоцеле, более чем в половине случаев у больных диагностировался хронический очаг инфекции (хр. тонзиллит, хр. бронхит, хр. отит, хр. вирусный гепатит и т.п.), у части пациентов в анамнезе имелись перенесенные урогенитальные инфекции (гонорея, хламидиоз, уреоплазмоз).

Выраженность симптомов хронического простатита оценивалась по шкале NIH-CHSI. На скрининговом визите суммарный балл, в среднем, составил 23 балла. В ходе лечения выраженность симптомов хронического простатита уменьшилась у пациентов обеих групп: так, уже на втором визите она снизилась вдвое, а к третьему, в среднем, составляла $4,65 \pm 2,53$ балла в основной группе и $5,70 \pm 2,63$ балла в группе сравнения. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов, получавших препарат Генферон®, отмечалось более выраженное снижение суммарного балла по шкале NIH-CHSI.

По данным бактериологического исследования СПЖ, проведенного до начала лечения, у большинства больных были выделены *E. coli*, *E. faecalis*, *St. haemolyticus* и *St. epidermidis*. У 10% больных в СПЖ определялось более одного возбудителя. Чаще всего микробная ассоциация была представлена сочетанием энтеробактерий, несколько реже – *St. agalactiae* и *C. albicans*, *St. agalactiae* и *E. coli*, *St. epidermidis* и *E. coli*. Проведенная терапия позволила добиться эрадикации возбудителя в 60-70% случаев в обеих группах, при этом в основной группе санация СПЖ наступала чаще, чем в группе сравнения.

Если при включении в исследование средний уровень лейкоцитов в СПЖ в обеих группах не различался

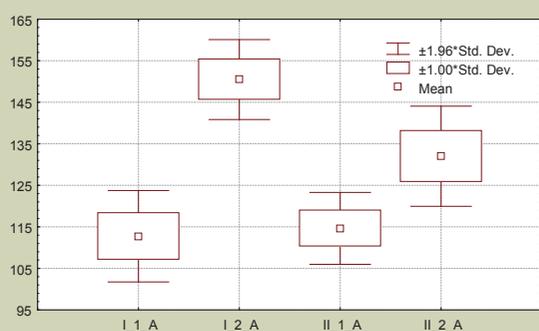


Таблица 1. Параметры функциональной активности нейтрофилов по данным НСТ-теста

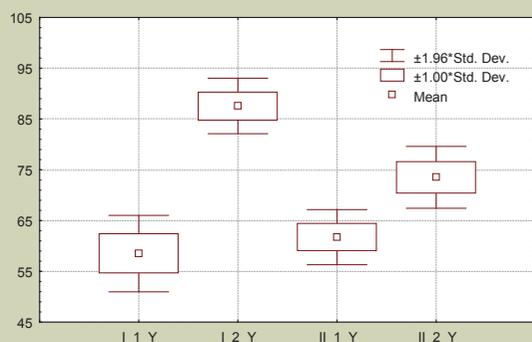
Группа	НСТ-спонтанный тест (%)			НСТ-стимулированный тест (%)		
	1 визит	2 визит	Нормальное значение	1 визит	2 визит	Нормальное значение
Основная	6,94 ± 0,59	13,03 ± 0,88	9,8 ± 0,9	19,305 ± 0,86	32,295 ± 2,63	25,2 ± 2,1
Сравнения	6,9 ± 0,67	6,8 ± 0,545		19,305 ± 0,98	15,2 ± 1,19	

Таблица 2. Динамика концентрации интерферонов-альфа и -гамма в исследуемых группах

Группа	Визит	ИФН-α (г/л)	Нормальное значение (г/л)	ИФН-γ (г/л)	Нормальное значение (г/л)
	Визит 2	150,47 ± 4,9	87,575 ± 2,79		
Сравнения	Визит 1	114,64 ± 4,4	152,9 ± 17	61,73 ± 2,77	123 ± 11,5
	Визит 2	132,01 ± 6,15		73,515 ± 3,11	



Обозначения: по шкале ординат – уровень ИФН-α (МЕ), по оси абсцисс – группы в формате «группа_номер визита».

Рисунок 1. Динамика уровня ИФН-α у пациентов основной группы (I) и группы сравнения (II)


Обозначения: по шкале ординат – уровень ИФН-γ (МЕ), по оси абсцисс – группы в формате «группа_номер визита».

Рисунок 2. Динамика уровня ИФН-γ у пациентов основной группы (I) и группы сравнения (II)

и составлял 40-50 клеток в поле зрения ($p > 0,05$), то к моменту окончания лечения нами были выявлены статистически значимые различия между группами. Так, у 45% пациентов основной группы лейкоциты в СПЖ не определялись, у остальных их ко-

личество не превышало 10 клеток в поле зрения, в то время как в группе сравнения количество лейкоцитов 15 и более клеток в поле зрения сохранялось у 10% больных ($p < 0,05$). Это позволяет предположить, что препарат Генферон®, по сравнению со стандартной терапией, способствует наступлению более выраженного противовоспалительного эффекта.

Иммунологическое исследование, проведенное до начала лечения и сразу после его окончания, включало в себя определение уровня интерферонов-альфа и -гамма, функциональной активности нейтрофилов, уровня иммуноглобулинов IgA, G и M.

Функциональная активность нейтрофилов определялась с помощью НСТ-спонтанного и НСТ-стимулированного теста. До начала лечения, по данным НСТ-спонтанного теста, показатели функциональной активности нейтрофилов в группах не имели различий и равнялись $6,94 \pm 0,59\%$ в основной группе и $6,9 \pm 0,67\%$ в группе сравнения (нормальное значение – $9,8 \pm 0,9\%$). На 18-й день от начала лечения у пациентов, получавших препарат Генферон®, показатель НСТ-теста составил $13,03 \pm 0,88\%$, тогда как в группе сравнения подобной динамики выявлено не было ($p < 0,05$).

Аналогичные результаты были получены и при анализе параметров НСТ-стимулированного теста, который позволяет оценить способность нейтрофилов к завершеному фагоцитозу. Установлено, что по завершении терапии уровень функциональной активности в основной группе повысился до нормы, а в группе сравнения, напротив, регистрировалась

отрицательная динамика данного показателя (таблица 1).

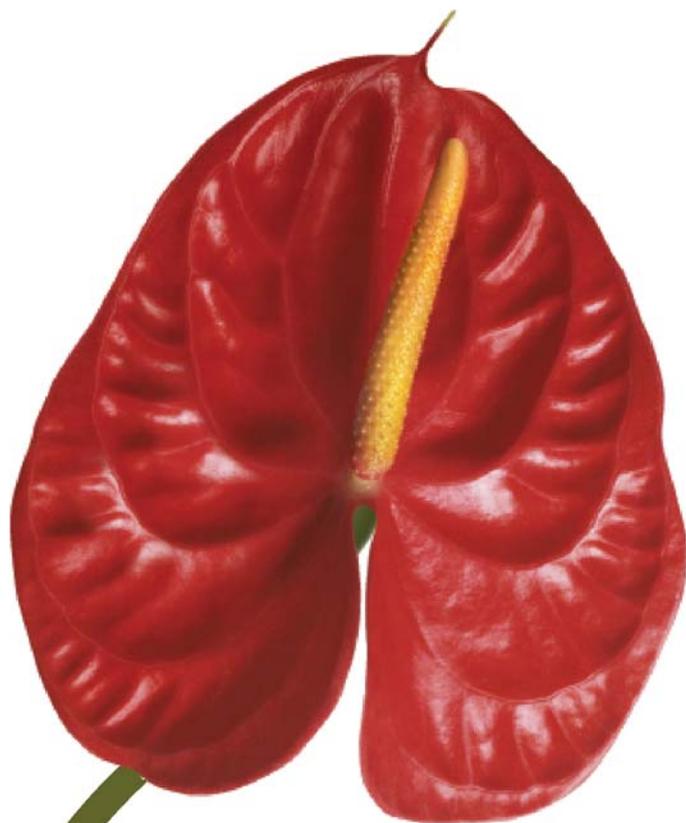
Концентрации интерферонов-альфа и -гамма также оценивались до и после лечения. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что если до начала терапии в обеих группах уровень интерферонов-альфа и -гамма был значительно ниже нормы, то к моменту окончания лечения в основной группе наблюдалась более выраженная положительная динамика, а концентрация ИФН-α достигла нормальных значений (таблица 2, рисунки 1, 2). Различия между группами в динамике прироста анализируемых показателей статистически достоверны ($p < 0,05$).

Уровень секреторного иммуноглобулина A (IgA) в секрете предстательной железы определяли до и после лечения. При включении в обеих группах концентрация данного иммуноглобулина была существенно ниже нормы. По окончании курса терапии в основной группе было зарегистрировано приблизительно двукратное повышение уровня IgA, в группе сравнения уровень IgA повысился в 1,5 раза.

До начала лечения концентрация IgG и IgM в крови была повышена у пациентов обеих групп. При повторном исследовании, проведенном на 18 ± 1 день от начала терапии, у всех больных отмечалось снижение уровня иммуноглобулинов, при этом в большей степени подобная динамика проявлялась у пациентов, получивших комплексную терапию с использованием препарата Генферон®. Описанные изменения свидетельствуют об уменьшении интенсивности воспалительного процесса, а также о нормализующем влиянии интерферонотерапии на гуморальный иммунитет больных, страдающих хроническим простатитом.

Исследуемая терапия характеризовалась хорошей переносимостью. Так, за все время исследования не было зарегистрировано ни одного случая развития аллергических реакций или других нежелательных побочных явлений. Кроме того, проведенные общеклинические исследования образцов крови и мочи не выявили каких-либо патологических изменений со стороны кровеносных органов и почек. Эти данные свидетельствуют о безопасности применения препарата





генферон®

*№ 1 в комплексной терапии
урогенитальных инфекций*

Уникальный состав: ➔ **Интерферон альфа-2b**
иммуномодулирующее,
противовирусное,
антибактериальное действие

➔ **Таурин**
антиоксидантное,
репаративное действие

➔ **Бензокаин***
устранение боли,
зуда, чувства жжения

* Содежится в дозировках 500 000 МЕ и 1 000 000 МЕ.



Дополнительную информацию о препарате
Вы можете получить по тел.: (495) 992-66-28

www.genferon.ru

 **Биокаг**
БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

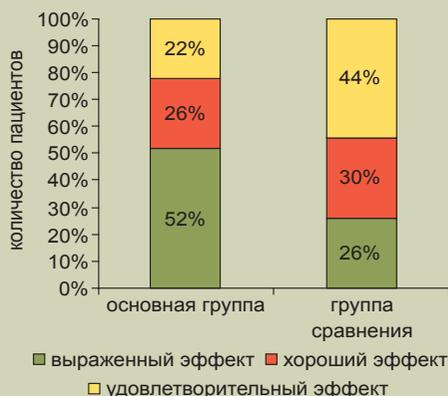


Рисунок 3. Оценка клинической эффективности в группах (на 108 ± 5 день)

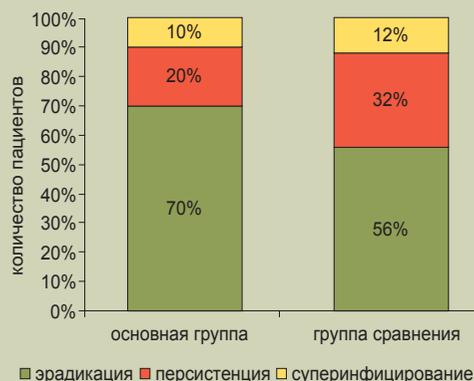


Рисунок 4. Результаты бактериологического исследования СПЖ (на 18 ± 1 день)

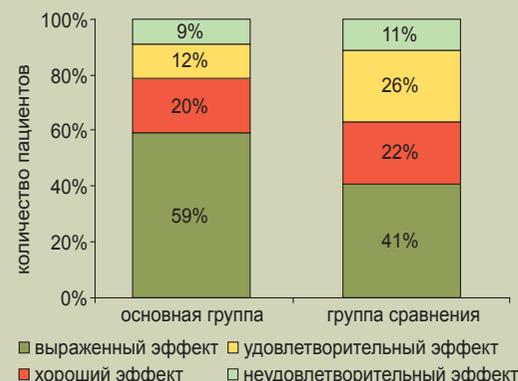


Рисунок 5. Оценка клиничко-лабораторной эффективности терапии

Генферон® в комплексной терапии хронического простатита.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

На 108 ± 5 день от начала лечения нами была проведена комплексная оценка эффективности, основанная на данных клинического наблюдения и лабораторных исследований.

Были использованы следующие критерии эффективности: выраженный эффект – снижение показателя на 50% и более, хороший эффект – снижение показателя на 25-49%, удовлетворительный – уменьшение показателя менее чем на 25%, отсутствие динамики или ухудшение состояния расценивалось как неудовлетворительный эффект.

По данным клинического наблюдения, хороший и выраженный эффект был достигнут у 78% пациентов, получавших иммуномодулирующую терапию, в то время как в группе сравнения они регистрировались у 56% больных (рисунок 3).

Согласно результатам бактериологического исследования СПЖ, проведенного после окончания курса

терапии, эрадикация патогенной и условно-патогенной флоры в основной группе регистрировалась чаще, чем в группе сравнения. У пациентов, получавших комплексную терапию с использованием препарата Генферон®, персистенция возбудителей и суперинфицирование наблюдалось реже (в 20% и 10% случаев соответственно). Данные бактериологического исследования СПЖ, проведенного сразу после окончания терапии, представлены на рисунке 4.

Комплексный анализ данных позволяет сделать вывод о том, что выраженный и хороший терапевтический эффект зарегистрирован у 79% пациентов основной группы, что превышает аналогичный показатель в группе сравнения (63%) (рисунок 5).

ВЫВОДЫ

Проведенное нами исследование позволило определить ряд закономерностей, характеризующих особенности течения хронического простатита бактериальной этиологии.

Так, у большинства больных были выявлены существенные иммунологические нарушения: снижение

фагоцитарной активности нейтрофилов, их способности к завершеному фагоцитозу и выработке кислородзависимых бактерицидных факторов, снижение уровня интерферона альфа и -гамма, секреторного иммуноглобулина А, повышение уровня иммуноглобулинов G и M. Подобный иммунологический дисбаланс играет важную роль в поддержании хронического воспалительного процесса в предстательной железе и требует обязательной лечебной коррекции.

Установлено, что включение препарата Генферон® в стандартный алгоритм терапии пациентов, страдающих хроническим простатитом, оказывает выраженное иммуномодулирующее действие, а также способствует повышению эффективности лечебных мероприятий и не сопровождается развитием местных или системных побочных реакций.

Полученные нами результаты позволяют рекомендовать использование препарата Генферон® в комплексной терапии хронического простатита по следующей схеме – по 1 суппозиторию в дозе 1 000 000 МЕ ректально 2 раза в сутки в течение 10 дней.

Литература

- Долгушин И.И., Зиганшин О.Р. Использование Циклоферона в терапии хронического хламидийного простатита: методические рекомендации для врачей. Челябинск: «Тактик-Студио», 2006. С. 5.
- Ефремов Е.А., Дорофеев С.Д., Панюшкин С.М., Бетретдинова Д.А. Сексуальные и психосоматические нарушения при хроническом простатите // Медицинский совет, 2008; №9-10.
- Камалов А.А., Ефремов Е.А., Дорофеев С.Д., Охоботов Д.А., Мельник Я.И., Бедретдинова Д.А. Клинико-иммунологические аспекты хронического бактериального простатита на фоне проведения иммуномодулирующей терапии // Эффективная фармакотерапия в урологии, 2007; №3.
- Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб: Фолиант, 2008. 550 с.
- Краснопольский В.И., Серова О.Ф., Зароченцева Н.В., Меньшикова Н.С. Иммунотропная терапия урогенитальных инфекций у беременных // АГ-инфо, 2007; №2.
- Мазо Е.Б., Степенский А.Б., Гамидов С.И., Григорьев М.Э., Кривобородов Г.Г., Белковская М.Н. Фармакотерапия хронических простатитов // РМЖ, 2001; т. 9, № 23.
- Репин Е.В., Долгих В.Т., Долгих Г.И., Ершов А.В. Динамика иммунологических нарушений у больных бактериальным и абактериальным хроническим простатитом на фоне традиционной терапии // Цитокины и воспаление, 2009; №2, т. 8.
- Сегал А., Колхир В. Современная лекарственная терапия хронического простатита // Фармацевтический вестник, 2002; №13.
- Kovalchuk L.V., Gankovskaya L.V., Mazo E.B., Viryasov A.V. Analysis of cytokines in seminal plasma and blood sera in patients with chronic prostatitis during immunotherapy with natural complex of cytokines and antimicrobial peptides // Z.mikrobiol., epidemiol. i immunol., 2007; №5.
- Berger R.E., Krieger J.N., Rothman I. et. al. Bacteria in the prostate tissue of men with idiopathic prostatic inflammation // J. Urol; 1997; (157): 863-865.
- Weidner W., Schiefer H.G., Krauss H. et. al. Chronic prostatitis: A thorough search for etiologically involved microorganisms in 1461 patients // Infection, 1991; 19 (3): 119-125.

Всемирная Ассоциация Репродуктивной Медицины (WARM)
Клиника экстракорпорального оплодотворения
(ЭКО) «Альтравита», г. Москва, Россия



5-й Международный Конгресс Всемирной Ассоциации Репродуктивной Медицины WARM-2010

Центр Международной Торговли
10-13 октября 2010

www.warm2010.ru

Тел./Факс: +7 (495) 726-5135

E-mail: warm2010@onlinereg.ru



В.Н. КРУПИН,
О.В. ЩЕБЕТ,
А.В. КРУПИН

Кафедра урологии
Нижегородской
государственной
медицинской академии
Минздрава РФ

Лечение бесплодия у больных хроническим простатитом

Проблема бесплодного брака с годами не только не теряет свою актуальность, а, наоборот, становится все более острой. Примерно половина супружеских пар, пребывающих в бесплодном браке, страдают по причине нарушения оплодотворяющих свойств спермы мужчины. Одним из факторов, нарушающих оплодотворяющую способность эякулята, является патологический состав семенной плазмы, которая на 40-60% состоит из секрета предстательной железы. Следовательно, нарушение функции предстательной железы, происходящее при ее воспалении, неизбежно приводит к развитию изменений в эякуляте и бесплодию (14, 15).

Как в научных, так и в популярных изданиях последних лет, посвященных проблеме хронического простатита, отмечается высокая частота этого заболевания. Практически каждый третий мужчина, а по некоторым данным – почти половина мужчин в возрасте 20-50 лет страдают хроническим простатитом (1, 2). Среди этиопатогенетических факторов хронического простатита основным считается инфицирование предстательной железы при хроническом уретрите. Более того, считается, что микроорганизмы, вызывающие воспаление в предстательной железе, почти в 90% случаев проникают из уретры через семявыносящие протоки, а другие пути инфицирования крайне редки (9).

Основная роль в лечении бактериального простатита отводится противомикробной терапии, хотя известно о плохом проникновении в простату противомикробных препаратов, и концентрация большинства из них в предстательной железе значительно меньше, чем в сыворотке крови (7).

И тем не менее, в терапии больных хроническим простатитом основное внимание уделяют вопросу подавления инфекции. При этом лечебные мероприятия, направленные на восстановление функционального состояния предстательной железы, отступают на второй план, хотя сохранение функциональных нарушений яв-

ляется одной из основных причин обострения и рецидивирования заболевания (10). Мы согласны с утверждением, что «первичного инфекционного простатита как такового не существует, а может быть только вторичный инфекционный простатит как осложнение ряда морфологических изменений или нарушение функции предстательной железы» (11).

При обследовании больных хроническим простатитом в 23,7% случаев выявлена хроническая венозная недостаточность предстательной железы (5), в 81,3% случаев – камни простаты (6), в 40,9% случаев отмечается отсутствие роста микрофлоры (13). Кроме того, хронический простатит выявляется у 79,9% больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (16). Клинические исследования выявили высокую эффективность терапии больных хроническим простатитом, которая преследовала в основном цель восстановления функции предстательной железы, а не подавления роста микроорганизмов (8).

Таким образом, патогенетически обоснованное лечение больных хроническим простатитом, способствующее нормализации ее функции, должно оказывать благотворное влияние на состояние семенной плазмы и качество эякулята у этих мужчин.

Целью нашего исследования явилось изучение влияния патогенетической терапии больных хроническим простатитом, состоящих

Клинические исследования выявили высокую эффективность терапии больных хроническим простатитом, которая преследовала в основном цель восстановления функции предстательной железы, а не подавления роста микроорганизмов. Таким образом, патогенетически обоснованное лечение больных хроническим простатитом, способствующее нормализации ее функции, должно оказывать благотворное влияние на состояние семенной плазмы и качество эякулята у этих мужчин.

в бесплодном браке, на качество их эякулята.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели обследована группа больных хроническим простатитом (40 человек) в возрасте 18-50 лет, состоящих в бесплодном браке. Оценку репродуктивной функции яичек производили на основании исследования эякулята пациентов, полученного в лабораторных условиях методом мастурбации, двукратно с интервалом в две недели.

Наличие макрофагов и специфической «головка к головке» и «хвостик к хвостику» агглютинации сперматозоидов в эякуляте бесплодных мужчин с хроническим простатитом определило необходимость исследования, направленного на выявление антиспермальных антител в семенной жидкости. Поскольку нарушение микроциркуляции в ткани предстательной железы при простатите значительно ослабляет и без того непрочный гистогематический барьер в предстательной железе, то вероятность появления антиспермальных антител в сыворотке крови, равно как и в семенной жидкости, очень высока.

Антиспермальные аутоантитела в сыворотке крови определяли реакцией микроспермагглютинации по Фрибергу, а антитела в семенной плазме методом спермагглютинации по Фрибергу в нашей модификации. Для этого эякулят обследуемого пациента центрифугировали в течение 20 мин. при скорости центрифуги 500 об./мин., после чего семенную плазму (надосадочную жидкость) брали для исследования и готовили разведения стерильным физиологическим раствором. Тест на агглютинацию осуществляли с отмытыми донорскими сперматозоидами. Склеивание донорских сперматозоидов в пробирке с семенной плазмой пациента свидетельствует о наличии в ней аг-

Таблица 1. Характеристика эякулята бесплодных мужчин с сопутствующим хроническим простатитом (M ± m)

Показатели эякулята	Исходные	P	Через 4 ч
Объем (мл)	3,3 ± 0,3		
Вязкость (см)	0,8 ± 0,02		
Ph	7,1 ± 0,1		
Концентрация сперматозоидов (млн/мл)	45,1 ± 8,2		
Общее количество сперматозоидов в эякуляте (млн)	138,1 ± 40,1		
Нормокинезис (%)	37,8 ± 3,6	< 0,001	25,6 ± 3,7
Гипокинезис (%)	29,4 ± 1,9	< 0,1	29,9 ± 1,9
Акинезис (%)	33,2 ± 3,5	< 0,01	44,5 ± 4,0
Жизнеспособность (%)	72,8 ± 2,5	< 0,02	65,1 ± 2,6
Морфологически нормальные сперматозоиды (%)	52,05 ± 3,6		
Патология головки (%)	18,7 ± 2,0		
Патология шейки (%)	6,7 ± 1,2		
Патология хвостика (%)	15,1 ± 2,9		
Незрелые сперматозоиды	-		
Клетки сперматогенеза	-		
Лейкоциты	15,3 ± 1,5		
Эритроциты	1,6 ± 0,6		
Макрофаги	3,2 ± 0,7		
Агглютинация	+++		

Таблица 2. Частота и выраженность выявления антиспермальных антител в сыворотке крови бесплодных мужчин с хроническим простатитом (n = 40)

Показатели	Титр антиспермальных антител						
	0	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256 и выше
Абс. число	4	3	3	7	11	4	8
%	10	7,5	7,5	17,5	27,5	10	20

Таблица 3. Частота и выраженность выявления антиспермальных антител в семенной плазме бесплодных мужчин с хроническим простатитом (n = 40)

Показатели	Титр антиспермальных антител						
	0	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256 и выше
Абс. число	-	1	1	9	18	2	9
%		2,5	2,5	22,5	45	5	22,5

гглютинирующих антител в титре, соответствующем разведению.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке анализов эякулята у обследованных пациентов обращало на себя внимание то, что выраженное нарушение физико-химических свойств семенной плазмы, нарушение подвижности сперматозоидов и выраженная их агглютинация имела место во всех случаях (таблица 1). Только четверо пациентов не имели антител к

сперматозоидам, в то время как диагностически значимые титры (1:32 и более) (17) имели 30 человек (таблица 2).

При оценке наличия антиспермальных аутоантител в семенной плазме отмечено, что практически у всех пациентов титр антиспермальных аутоантител в семенной плазме довольно высок, что делает у них более вероятной аутоиммунную природу нарушения фертильности эякулята (таблица 3.)

Таким образом, нарушение оплодотворяющих свойств эякулята

Таблица 4. Динамика изменений показателей эякулята у больных хроническим простатитом и бесплодием

Показатели эякулята	Лечение с включением антибиотиков (n = 10)			Патогенетическая терапия (n = 30)		
	До лечения	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	До лечения	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Объем (мл)	3,1 ± 0,2	3,2 ± 0,1	3,0 ± 0,1	2,9 ± 0,6	3,3 ± 0,3	3,3 ± 0,6
Вязкость (см)	0,75 ± 0,02	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,1	0,8 ± 0,7	0,3 ± 0,03	0,2 ± 0,01
Ph	7,1 ± 0,2	7,2 ± 0,2	7,0 ± 0,1	7,1 ± 0,4	7,2 ± 0,3	7,2 ± 0,1
Концентрация сперматозоидов (млн/мл)	43,1 ± 8,2	48,1 ± 6,2	42,1 ± 3,2	42,8 ± 4,4	46,1 ± 3,2	53,2 ± 8,0
Нормокинезис (%)	38,3 ± 4,3	51,1 ± 2,3	44,4 ± 4,3	39,9 ± 3,3	46,9 ± 4,5	58,9 ± 2,5
Гипокинезис (%)	29,5 ± 1,9	20,3 ± 1,2	33,5 ± 2,3	29,5 ± 1,9	29,5 ± 1,9	29,5 ± 1,9
Акинезис (%)	32,2 ± 1,5	22,2 ± 1,9	26,2 ± 1,1	32,2 ± 1,5	32,2 ± 1,5	32,2 ± 1,5
Жизнеспособность (%)	70,9 ± 3,5	69,3 ± 3,5	71,1 ± 3,3	72,9 ± 3,3	75,1 ± 1,5	80,8 ± 4,7
Морфологически нормальные сперматозоиды (%)	53,7 ± 2,6	54,1 ± 2,4	51,9 ± 2,1	52,4 ± 1,6	51,9 ± 1,9	62,8 ± 2,8
Патология головки (%)	17,5 ± 2,0	18,5 ± 1,8	19,6 ± 2,0	18,3 ± 3,0	16,5 ± 4,2	15,5 ± 1,5
Патология шейки (%)	10,7 ± 1,2	11,5 ± 1,3	11,9 ± 1,9	10,1 ± 1,1	9,7 ± 1,0	9,1 ± 1,1
Патология хвостика (%)	18,1 ± 2,9	17,1 ± 2,2	18,5 ± 1,9	19,1 ± 1,9	15,1 ± 1,7	13,1 ± 3,9
Незрелые сперматозоиды	–	–	–	–	–	–
Клетки сперматогенеза	–	–	–	–	–	–
Лейкоциты	13,3 ± 1,5	5,3 ± 1,3	10,3 ± 1,0	13,0 ± 1,5	11,1 ± 1,5	6,3 ± 1,3
Эритроциты	1,2 ± 0,6	0,2 ± 0,0	1,2 ± 0,6	1,6 ± 0,1	1,0 ± 0,0	0,2 ± 0,1
Макрофаги	3,0 ± 0,5	1,0 ± 0,1	3,0 ± 0,5	3,1 ± 0,6	0,1 ± 0,1	–
Агглютинация	+++	+	++	+++	+	–

Таблица 5. Частота и выраженность выявления антиспермальных антител в сыворотке крови бесплодных мужчин с хроническим простатитом через 6 месяцев после лечения

Показатели		Титр антиспермальных антител						
		0	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256 и выше
I группа (n = 10)	Абс. число	3	1	1	3	1	1	–
	%	30	10	10	30	10	10	
II группа (n = 30)	Абс. число	27	1	2	–	–	–	–
	%	90	3,33	6,66				

у мужчин с хроническим простатитом обусловлено изменением физико-химических свойств эякулята и наличием в нем антиспермальных антител.

Поскольку развитие подобных состояний возможно при нарушении функции предстательной железы, эта вероятность учитывалась при выборе терапии боль-

ных бесплодием. С этой целью все больные были разделены на две группы в зависимости от характера проводимой терапии. I группу (10 человек) составили пациенты, получающие традиционное лечение хронического простатита, основанное на назначениях антибактериальных препаратов. Больные II группы (30 человек) получили лечение, не включающее антибактериальные препараты. По характеру и выраженности изменений эякулята группы пациентов были примерно однородными.

Лечебная тактика, используемая нами, строится на принципе вторичности инфицирования предстательной железы, уже имеющей те или иные дисциркуляторные, ретенционные и альтернативные изменения в предстательной железе. Поэтому лечение больных

Помимо проведения комплекса физиотерапевтических мероприятий, способствующих укреплению тонуса мышц тазового дна, нормализации микроциркуляции в предстательной железе, пациентам назначались медикаментозные препараты, обладающие органотропным воздействием на предстательную железу, одним из которых является препарат Витапрост (ОАО «Нижфарм»). Действующим началом препарата является комплекс полипептидных фракций, выделенный из предстательной железы крупного рогатого скота, об эффективности этого комплекса при хроническом простатите сообщалось неоднократно. Витапрост выпускается в виде ректальных свечей, что очень удобно при проведении лечения больных в амбулаторных условиях.

Витапрост®

Улучшает показатели спермограммы
у лиц с бесплодием, развившимся на фоне
хронического простатита



- Улучшает морфологию сперматозоидов
- Восстанавливает концентрацию сперматозоидов до нормальных показателей
- Восстанавливает подвижность сперматозоидов
- Улучшает параметры секрета предстательной железы
- Нормализует половую функцию у мужчин

STADA
C I S

Тел.: (495) 797 31 10,
факс: (495) 797 31 11
www.stada.ru
www.vitamen.ru

¹ ГОУ ВПО ЧелГМА Росздрава
Долгушин И.И., Зиганшин О.Р., Романов С.Г.,
Стальмаков А.Л., Корнеев А.В.
Челябинск – 2009 г.
² Крупин В.Н., Щebet О.В. Лечение бесплодия
у больных хроническим простатитом.
Кафедра урологии ГУ «НижГМА Минздрава РФ»
(ректор – чл. кор. РАМН В.В. Шкарин).

Лечебная тактика, используемая нами, строится на принципе вторичности инфицирования предстательной железы, уже имеющей те или иные дисциркуляторные, ретенционные и альтернативные изменения в предстательной железе. Основной акцент в выборе методов терапии пациентов мы делали на восстановление микроциркуляции в предстательной железе, которая страдает практически всегда, независимо от причины морфо-функциональных изменений в простате.

II группы проводилось только с целью восстановления функциональных возможностей простаты без назначения антибактериальных препаратов, невзирая на наличие лейкоцитов в соке простаты и высеваемую микрофлору. Основной акцент в выборе методов терапии этих пациентов делали на восстановление микроциркуляции в предстательной железе, которая страдает практически всегда, независимо от причины морфо-функциональных изменений в простате. Помимо проведения комплекса физиотерапевтических мероприятий, способствующих укреплению тонуса мышц тазового дна, нормализации микроциркуляции в предстательной железе, пациентам II группы назначались медикаментозные препараты, обладающие органотропным воздействием на предстательную железу, одним из которых является препарат Витапрост (ОАО «Нижфарм»). Дей-

ствующим началом препарата является комплекс полипептидных фракций, выделенный из предстательной железы крупного рогатого скота, об эффективности этого комплекса при хроническом простатите сообщалось неоднократно (3, 4, 12).

Витапрост выпускается в виде ректальных свечей, что очень удобно при проведении лечения больных в амбулаторных условиях. Курс лечения препаратом Витапрост составил 3-4 недели.

Динамику изменений показателей эякулята отражает таблица 4. При этом выявлено, что процесс восстановления подвижности сперматозоидов во II группе пациентов происходит значительно быстрее и он более стойкий, чем в I группе, а исчезновение макрофагов и спермаглютинации в эякулятах пациентов II группы свидетельствует о восстановлении целостности гистогематического барьера в предстательной

железе. Кроме того, титр антиспермальных антител в сыворотке крови, если они и обнаружались, был диагностически незначимым.

ВЫВОДЫ

Таким образом, получены результаты о положительном влиянии восстановления трофики предстательной железы на течение воспалительного процесса. Применение препаратов, способствующих восстановлению функции предстательной железы, улучшению ее трофики, и применение процедур, направленных на ликвидацию причин, приводящих к морфо-функциональным нарушениям простаты, способствуют стойкому выздоровлению больных хроническим простатитом и позволяют развеять мнение о неизлечимости этого заболевания.

Назначение антибактериальных препаратов без восстановления функции предстательной железы оказывается значительно менее эффективным и приводит к частым рецидивам заболевания. Восстановление функции предстательной железы и изменение качества семенной плазмы, а также восстановление функции гистогематического барьера в предстательной железе приводят к нормализации показателей эякулята и повышению фертильности спермы мужчин. 

Литература

- Алетин Р.Р., Забайкин В.Н., Рубинштейн И.Л., Шуккель Г.А. К вопросу о диагностике хронического простатита // Материалы III Всесоюзного съезда урологов. Минск, 1984. С. 195-197.
- Возианов А.Ф., Горпинченко И.И., Бойко Г.Н. Применение простатилена при лечении больных с заболеваниями предстательной железы // Урология и нефрология, 1991; №6: 5-6.
- Горбачев А.Г., Буракова М.А., Аль-Шукри С.Х. Простатилен: опыт и перспективы клинического применения. СПб: Наука, 1995. 56 с.
- Горпинченко И.И., Яковлев Г.М., Бойко Н.И., Хавинсон В.Х. Лечение полипептидным препаратом Простатилен больных простатитом, осложненным расстройством половых функций // Вр. дело. 1991; №2: 48-51.
- Доста Н.И., Соколовский И.С. Комплексная терапия хронического застойного простатита // Материалы III Всесоюзного съезда урологов. Минск, 1984: 290-291.
- Земсков В.И., Амосов А.В. Ультразвуковые методы исследования в диагностике хронического простатита // Материалы III Всесоюзного съезда урологов. Минск, 1984. С. 199-200.
- Кан Д.В. Хронический неспецифический простатит // Материалы III Всесоюзного съезда урологов. Минск, 1984. С. 180-187.
- Крупин В.Н. Лечение больных хроническим простатитом // Урология. 2000; №5: 20-22.
- Молочников В.А., Ильин И.И. Хронический уретрогенный простатит. М., 1998. 304 с.
- Ябинский В.С., Гуськов А.Р., Голубчиков В.А., Иванов В.Н., Робустов В.В. Значение прямой электрической стимуляции предстательной железы в комплексном лечении больных хроническим простатитом // Материалы III Всесоюзного съезда урологов. Минск, 1984. С. 296-297.
- Ткачук В.Н., Горбачев А.Г., Агулянский Л.Н. Хронический простатит. Л., 1989.
- Ткачук В.Н., Горбачев А.Г., Хавинсон В.Х. Применение простатилена при лечении больных с хроническим простатитом // Урология и нефрология. 1991; №6: 40-43.
- Халифа Мустафа. Пункционные методы диагностики и лечения хронического простатита под ультразвуковым контролем // Автореф. дисс. ... к.м.н. М., 1993.
- Цейтлин Н.Н., Левина Б.М., Островская А.И., Нагорный А.И. Хронический неспецифический простатит и бесплодие // Материалы III Всесоюзного съезда урологов. Минск, 1984. С. 227-228.
- Чернышов В.В., Каплан И.Л. Хронический простатит как причина бесплодного брака // Материалы III Всесоюзного съезда урологов. Минск, 1984. С. 229-230.
- Шабад А.Л., Минаков Н.К., Мкртчян Г.Г., Забиров К.И., Лямин Б.А. Предоперационная санация мочеполовых органов и послеоперационная реабилитация больных аденомой простаты в амбулаторно-поликлинических условиях // Амбулаторная урология: Сб. научных трудов. М., 1994. С. 142-149.
- Kremer J., Jager S. Klinik der Fertilitätsstörungen des Mannes infolge Antispermatozoantikörpern // Helv.chir. Acta. 1984; Bd.51, №3/4: 321-328.



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ Урология

Текущий номер

Архив

Редакционная коллегия

Редакционный совет

Издательский дом

Контактная информация

Информация для авторов

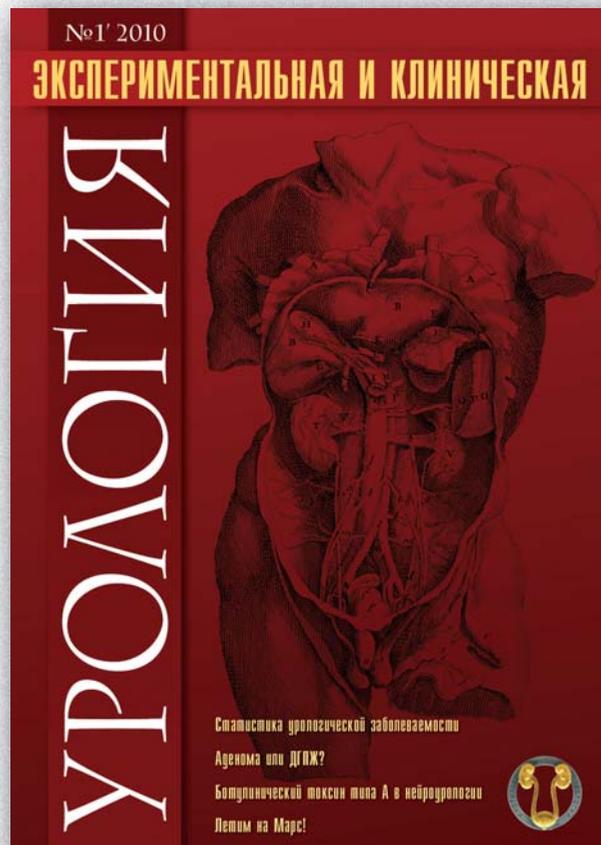
Для рекламодателей

Подписаться на журнал

Имя пользователя

Пароль

Вход в систему



www.esuro.ru

официальный сайт журнала

«Экспериментальная и клиническая урология»



Нитрофураны в терапии неосложненных инфекций мочевых путей

А.В. ГОЛУБ

Смоленская государственная медицинская академия

Актуальность неосложненных инфекций мочевых путей (ИМП) для современного здравоохранения обусловлена их повсеместной распространенностью и чрезвычайно высокой частотой, а также высокими затратами, закономерно связанными с лечением. Исходя из структуры и картины резистентности возбудителей неосложненных ИМП, выбор антимикробных препаратов (АМП) для их терапии ограничен фторхинолонами, ингибиторозащитными пенициллинами, цефалоспоридами (ЦС) II-IV поколений, фосфомицином и нитрофуранами, причем последние до недавнего времени рассматривались исключительно как препараты второго ряда. Однако имеются фармакодинамические, фармакокинетические и клинические предпосылки к более широкому использованию некоторых АМП нитрофуранового ряда в качестве препаратов выбора при неосложненных ИМП.

В настоящее время неосложненные ИМП и их самая распространенная нозологическая форма – острый цистит (ОЦ) – относятся к наиболее частым инфекционным заболеваниям, встречающимся в амбулаторной врачебной практике и требующим адекватной антибактериальной терапии (АБТ). Женщины наиболее подвержены заболеванию, что объясняется анатомическими особенностями строения их урогенитального тракта. По современным данным, каждая вторая женщина хотя бы раз в жизни переносит ОЦ, а заболеваемость последним со-

ставляет 0,5-0,7 случаев на одну женщину в год (1, 2). В России ежегодно регистрируется до 36 млн случаев ОЦ в год, а в США женщинам с ИМП ежегодно выписывается приблизительно 11,3 млн рецептов с общими затратами на лечение до 1,6 млрд долл. США (3, 4).

Микробный пейзаж неосложненных ИМП в 70-95% случаев представлен *E. coli*, в остальных случаях возбудителями являются другие представители энтеробактерий (клебсиелла, протей) или грамположительные бактерии *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.* (1, 5-7). Именно такое безусловное доминирование кишечной палочки в этиологической структуре неосложненных ИМП и оправдывает ссылки исследователей на чувствительность именно этого патогена при обосновании выбора АМП для терапии.

Долгое время ко-тримоксазол оставался препаратом выбора для терапии неосложненных ИМП, однако на протяжении последнего десятилетия за рубежом и в России отмечается чрезвычайно высокий уровень устойчивости основных уропатогенов к этому препарату, что зачастую делает невозможным дальнейшее его эмпирическое использование при данной патологии. Другой мировой современной тенденцией является рост резистентности возбудителей ИМП к фторхинолонам и ингибиторозащитным пенициллинам, связанный с их повсеместным и широким использованием в клинической практике (5, 6, 7, 8, 9). Последнее обстоятельство заставило клиницистов, клинических микробиологов

и фармакологов искать выход из сложившейся ситуации и, исходя из актуальной необходимости сохранения активности фторхинолонов, обратить внимание на класс АМП группы производных нитрофурана (10, 11).

ВОЗБУДИТЕЛИ НЕОСЛОЖНЕННЫХ ИМП И ИХ УСТОЙЧИВОСТЬ К АМП

С 1998 г. в НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» и Научно-методическом центре по мониторингу антибиотикорезистентности Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию проводятся исследования этиологической структуры и динамики устойчивости к АМП возбудителей ИМП. В одном из последних опубликованных исследований изучена резистентность 1064 штаммов возбудителей, полученных от пациентов с неосложненными ИМП из 12 крупных российских городов Центрального, Северо-Западного, Южного, Приволжского, Уральского и Сибирского федеральных округов.

Следуя известной особенности более медленного формирования устойчивости возбудителей инфекций к антибиотикам в России, резистентность кишечной палочки к ко-тримоксазолу и незащищенным аминопенициллинам при неосложненных ИМП достаточно высока (19,4 и 33,9% соответственно), но все-таки несколько отстает от общемировых показателей. Наибо-

лее активными в отношении *E. coli* по состоянию на 2006 г. являлись фторхинолоны, ЦС II-IV поколения, фосфомицин и нитрофурантоин (см. таблицу) (8).

Важной для рассмотрения является динамика резистентности кишечной палочки в разные годы исследований в период с 1998 по 2006 гг. Так, устойчивость этого микроорганизма к налидиксовой кислоте и ципрофлоксацину в указанный период времени достоверно увеличилась с 5,5 до 8,9% и с 2,2 до 4,8% соответственно, а чувствительность к нитрофурантоину в разные годы исследования не превышала 1,4%.

Данные по России, полученные в панъевропейском многоцентровом исследовании возбудителей ИМП ARESC, указывают на резистентность кишечной палочки к цефуроксиму и ципрофлоксацину в 14,3% и 13,6% соответственно, в то время как устойчивость к нитрофурантоину и фосфомицину остается на низком уровне в 5,3% и 0,6% (6).

Значительный ознакомительный и прогностический интерес представляют и данные, полученные в Северной Америке (США и Канада). Во время исследования NAUTICA была изучена резистентность 1142 штаммов кишечной палочки, наиболее активными препаратами в отношении которой оказались нитрофурантоин и фторхинолоны с показателями чувствительности 98,9% и 94,5% соответственно. Активность же ампициллина и ко-тримоксазола составила соответственно 62,3% и 81,7% (5).

Другие авторы, исследовав чувствительность 59653 штаммов *E. coli*, выделенных из мочевых путей амбулаторных пациенток в США в 1995 и 2001 гг., отметили ципрофлоксацин как единственный препарат, резистентность к которому достоверно выросла в указанный период более чем в три раза (с 0,7 до 2,5%) (12).

В тоже время резистентность кишечной палочки к фосфомицину и нитрофурантоину во всем мире редко превышает 5% и незначительно меняется со временем, что заставляет предположить особые механизмы действия препаратов,

препятствующие развитию резистентности, а также предрасполагают к более пристальному вниманию в отношении указанных АМП в качестве выбора последних для терапии неосложненных ИМП (10, 11).

ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОФУРАНА И ИХ МЕСТО В ТЕРАПИИ НЕОСЛОЖНЕННЫХ ИМП

Нитрофураны являются синтетическими АМП, известными уже более 65 лет. Примечательно, что приоритет разработки оригинальных препаратов данного класса во многом принадлежит советским ученым, работавшим тогда в Институте органического синтеза АН Латвии вплоть до конца 1980-х годов.

Механизм действия производных нитрофурана во многом уникален и заключается в угнетении клеточного дыхания, что препятствует образованию энергии, необходимой для роста и размножения бактерий. Подобный механизм действия и отсутствие селективного влияния на определенные ферментные системы роднит эти АМП с антисептиками, коими и являются некоторые производные нитрофурана (фурацилин) (13, 14, 15).

Первыми нитрофурановыми АМП стали нитрофурантоин (Фурадонин), синтезированный в США в 1952 г. и фуразидин (Фурагин), синтезированный в Латвии в 1954 г. Препараты обладали относительно низкой токсичностью, что сделало возможным их системное применение, а механизм антимикробного действия наделил их важными в будущем преимуществами, заключающимися в медленном росте резистентности возбудителей и отсутствии перекрестной устойчивости с другими классами АМП. Отражением этого является низкий и практически не меняющийся со временем уровень устойчивости кишечной палочки и некоторых грамположительных возбудителей неосложненных ИМП к нитрофурантоину.

Сравнительно редкому использованию при терапии ИМП производные нитрофурана обязаны появлением на рынке первых не-

Таблица. Чувствительность штаммов *E. coli*, выделенных от пациентов с неосложненными ИМП в 2004-2006 гг.

Антибиотик	Все формы неосложненных ИМП, n = 125			
	МПК ₉₀ , мг/л	Ч, %	У/Р, %	Р, %
Ампициллин	256	66,1	0,8	33,1
Амоксициллин клавуланат	16	87,9	11,3	0,8
Цефуроксим	8	99,2	0,8	0
Цефотаксим	0,125	100	0	0
Цефепим	0,125	100	0	0
Налидиксовая к-та	8	91,1	0	8,9
Ципрофлоксацин	0,06	95,2	0	4,8
Нитрофурантоин	32	100	0	0
Фосфомицин	2	100	0	0
Ко-тримоксазол	128	80,6	0	19,4

фторированных хинолонов (налидиксовой кислоты) в начале 60-х годов прошлого столетия, а затем и фторхинолонов в начале 80-х. Хинолоны, а тем более фторхинолоны обладали по сравнению с нитрофуранами массой преимуществ, включая значительно большую активность (МПК₉₀ ципрофлоксацина, налидиксовой кислоты и нитрофурантоина для *E. coli* составляют соответственно 0,06, 8,0 и 32,0 мг/л), лучшие фармакокинетические характеристики (достижение бактерицидных концентраций не только в моче, но в сыворотке и тканях) и высокие показатели безопасности, связанные в том числе и с более короткими курсами терапии. Однако, несмотря на это, все ведущие отечественные и мировые рекомендации включали и включают нитрофурантоин в качестве препарата второго ряда для терапии неосложненных ИМП (1, 7).

Необходимо подчеркнуть, что работы по улучшению активности, фармакокинетических показателей и показателей безопасности нитрофуранов велись со дня появления их первых представителей. Для нитрофурантоина была предложена макрокристаллическая форма, которая медленнее всасывается и лучше переносится, для фуразидина вначале была синтезирована его калиевая соль, отличающаяся лучшей растворимостью, а затем был разработан комбинированный препарат, включающий калиевую соль фуразидина и карбонат магния основной (Фурамаг), что еще более

увеличило растворимость и биодоступность активного компонента, улучшило его фармакокинетику и переносимость терапии.

Сравнительные исследования показали значительные преимущества Фурамага по сравнению с обычным фуразидином, выразившиеся в лучшей биодоступности (большей в среднем в 2,5-3 раза), создании и сохранении более высоких концентраций (в среднем в 3 раза) в моче после приема аналогичных доз. Так, при однократном приеме 100 мг калиевой соли фуразидина концентрация его в моче в течение интервала дозирования (8 часов) колеблется в пределах 18-28 мг/л (16, 17). Сегодня установлено, что среднегеометрические значения МПК фуразидина в отношении грамположительных микроорганизмов в 3 раза ниже, а в отношении грамотрицательных возбудителей в 7-10 раз ниже, чем у нитрофурантоина, что свидетельствует о значительно более высокой активности первого препарата. Предложенные недавно отечественными авторами предварительные критерии интерпретации чувствительности возбудителей к фуразидину равны его концентрации 16,0 мг/л, промежуточного уровня чувствительности – 32,0 мг/л и устойчивости – 64,0 мг/л, отмечается тем не менее необходимость проведения дальнейших исследований в этой области (18).

Таким образом, создание лекарственных форм нитрофуранов с улучшенной фармакокинетикой нивелирует, в известной степени, недостатки изначально предложенных препаратов, отличавшихся плохой растворимостью, низкой биодоступностью и трудностями

в создании и поддержании эффективных концентраций в моче.

Логично, что наибольшее количество сравнительных исследований эффективности и безопасности производных нитрофурана в терапии неосложненных ИМП было проведено в 1980-90-х гг. Тогда была показана примерно равная эффективность и безопасность терапии нитрофурантоином в сравнении с фосфомицином, триметопримом, ко-тримоксазолом (19, 20, 21, 22). Единственной разницей режимов сравнения являлась длительность назначения АМП, равнявшаяся в среднем 7 дням для групп пациентов, получавших производное нитрофурана. Однако некоторые исследования показали достаточную клиническую и микробиологическую эффективность и более коротких 3-дневных курсов терапии препаратами нитрофуранов с улучшенной фармакокинетикой (23).

Повышение внимания к нитрофуранам в качестве альтернативных препаратов выбора для терапии неосложненных ИМП в свете роста резистентности уропатогенов к фторхинолонам явилось стимулом к возобновлению сравнительных исследований эффективности и безопасности терапии неосложненных ИМП нитрофурановыми АМП с улучшенной фармакокинетикой (24). Некоторые авторы отмечают сходную эффективность 3-дневных курсов ципрофлоксацина и 7-дневных нитрофурантоина при лечении этой патологии (25, 26).

Определенный интерес представляет отечественное исследование клинической и бактериологической эффективности 5- и 7-дневных курсов терапии ОЦ комплексным препаратом калиевой соли фура-

зидина и магния карбоната основного (Фурамаг) у 105 пациенток. Авторы отмечают сходную высокую клиническую эффективность обеих режимов применения АМП (равную 96,3% и 96,1% соответственно). Бактериологическая эрадикация была достигнута в 93,9% и 97,1%, а нежелательные лекарственные явления отмечены в 3,7% и 5,9% случаев соответственно (27).

Известно, что в деле формирования резистентности возбудителей основную роль играет селективное давление АМП, зависящее в первую очередь от интенсивности и рациональности использования того или иного препарата. Решая вопросы, связанные с терапией ИМП, не следует забывать и о профилактическом применении АМП в урологии. Один из аспектов антибактериальной профилактики (АБП) касается длительного назначения АМП пациентам с рецидивирующими ИМП, в то же время совсем нередкие в урологической практике инвазивные трансуретральные манипуляции у пациентов с факторами риска также должны сопровождаться профилактическим назначением АМП для предупреждения развития инфекционных осложнений.

У 20-30% женщин с неосложненными ИМП наблюдаются рецидивы данного заболевания, определяемые как три эпизода ИМП в год или два эпизода ИМП за полгода (28). В многочисленных исследованиях показана эффективность АБП для снижения частоты рецидивов ИМП в 8 и 5 раз по сравнению с периодом до начала профилактики и по сравнению с плацебо соответственно (1). Европейское общество урологов рекомендует с этой целью длительный (6 месяцев) или однократный прием после полового акта (у пациенток, обострения ИМП у которых связаны с сексуальной активностью) ко-тримоксазола, нитрофурантоина или фосфомицина (для последнего предлагается режим однократного приема с интервалом 10 дней). Популярный стереотип мнения о плохой переносимости производных нитрофуранов не подтверждается результатами ряда качественных клинических исследований, продемонстрировавших

Популярный стереотип мнения о плохой переносимости производных нитрофуранов не подтверждается результатами ряда качественных клинических исследований, продемонстрировавших низкую частоту нежелательных лекарственных явлений при соблюдении режима приема АМП. На этом фоне использование комплексного препарата калиевой соли фуразидина и магния карбоната основного (Фурамаг) может быть еще более безопасным, так как его токсичность в 2,4-3,6 раза ниже, чем у нитрофурантоина.



®

ФУРАМАГ

30 капсул по 25 и 50 мг
(ФУРАЗИДИНА КАЛИЕВАЯ СОЛЬ И
КАРБОНАТ МАГНИЯ ОСНОВНОЙ)



новые горизонты
НИТРОФУРАНОВОЙ
терапии

**новые горизонты
НИТРОФУРАНОВОЙ
терапии**



OlainFarm

низкую частоту нежелательных лекарственных явлений при соблюдении режима приема АМП (29, 30). На этом фоне использование комплексного препарата калиевой соли фуразидина и магния карбоната основного (Фурамаг) может быть еще более безопасным, так как его токсичность в 2,4-3,6 раза ниже, чем у нитрофурантоина (31, 32, 35).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог вышесказанному, можно констатировать, что в эру антибактериальной резистентности крайне важным представляется необходимость сохранения активности некоторых жизненно важных препаратов, таких, например, как фторхинолоны. Известно,

что снижение потребления определенных антибиотиков сопровождается закономерным ростом чувствительности к ним патогенов (36), поэтому сегодня как никогда возрастает необходимость в эффективных препаратах, имеющих направленный спектр активности и соответствующих показаний к применению. К таким препаратам, несомненно, относятся производные нитрофурана, интерес к которым еще более обоснован появлением лекарственных форм с улучшенной фармакокинетикой. По неспецифическому механизму действия эти АМП близки к антисептикам, именно поэтому устойчивость патогенов формируется к ним крайне медленно, кроме того, отсутствует перекрестная рези-

стентность с другими классами антибиотиков.

Хорошим примером ориентации российского здравоохранения на инновационные разработки лекарственных средств может являться широкое внедрение в урологическую практику комплексного оригинального препарата калиевой соли фуразидина и магния карбоната основного (Фурамаг). В немногочисленных пока исследованиях уже даны фармакодинамические и фармакокинетические обоснования его использования при неосложненных ИМП, а в клинических исследованиях показана его достаточная эффективность и безопасность, позволяющая говорить о своего рода ренессансе АМП нитрофуранового ряда. 

Литература

- Grabe M., Bishop M.C., Bjerklund-Johansen T.E. et al. Guidelines on urological infections. Available from URL: <http://www.uroweb.org>.
- Hooton T.M., Scholes D., Hughes J. et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infections in young women. *N Engl J Med* 1996; 335: 468-74.
- Лоран О.Б. Инфекции мочевыводящих путей у амбулаторных больных / Материалы симпозиума. М., 1999; 5-9.
- Foxman B., Barlow R., D'Arey H. et al. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated cost. *Ann Epidemiol* 2000; 10: 509-19.
- Zhanel G.G., Hisanaga T.L., Laing N.M. et al. Antibiotic resistance in outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26: 380-8.
- Schito G.C., Naber K.G., Botto H. et al. The ARES study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34: 407-13.
- Выбор антимикробных препаратов при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей внебольничного происхождения. Пособие для врачей. Смоленск, 2002.
- Многоцентровое исследование резистентности возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей (UTIAP-3). Научный отчет НИИ антимикробной химиотерапии. Смоленск, 2006.
- Mazzulli T. Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management. *J Urol* 2002; 168: 1720-2.
- Hooton T.M. Fluoroquinolones and resistance in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22 (Suppl. 2): 65-72.
- Katsarolis I., Poulakou G., Athanasia S. et al. Acute uncomplicated cystitis: from surveillance data to a rationale for empirical treatment. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35: 62-7.
- Karlowsky J.A., Kelly L.J., Thornsberry C. et al. Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of *E. coli* from female outpatients in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2540-5.
- Блюгер А.Ф. Нитрофураны и их применение в медицине. Рига: Издательство Академии наук Латвийской ССР; 1958.
- Падейская Е.Н. Синтетические противобактериальные препараты. Итоги науки. Фармакология, токсикология, проблемы химиотерапии. М., 1967. С. 7-54.
- Гиллер С.А. Жизнь и научная деятельность. Рига: Зинатне, 1982.
- Раменская Г.В. Изучение сравнительной фармакокинетики препаратов Фурамаг и Фурагин // *Инфекции и антимикробная терапия* 2004; 6: 34-5.
- Падейская Е.Н. Фурамаг в ряду антимикробных препаратов, производных 5-нитрофурана: значение для клинической практики // *Инфекции и антимикробная терапия* 2004; 6: 24-31.
- Сидренко С.В., Иванов Д.В. Результаты изучения распространения антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в Москве. Фаза I. Антибиотики и химиотерапия. 2005; 50: 3-10.
- Van Pienbroek E., Hermans J., Kaptein A.A. et al. Fosfomicin trometamol in a single dose versus seven days nitrofurantoin in the treatment of acute uncomplicated urinary tract infections in women. *Pharm World Sci* 1993; 15: 257-62.
- Sander J., Aandahl E., Fellner H. et al. The treatment of urinary tract infections in out-patients. A double-blind comparison between trimethoprim and nitrofurantoin. *J Int Med Res* 1981; 9: 181-5.
- Spencer R.C., Moseley D.J., Greensmith M.J. Nitrofurantoin modified release versus trimethoprim or co-trimoxazole in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in general practice. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33 (Suppl. A): 121-9.
- Stein G.E. Comparison of single-dose fosfomicin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. *Clin Ther* 1999; 21: 1864-72.
- Lohr J.A., Hayden G.F., Kesler R.W. et al. Three-day therapy of lower urinary tract infection with nitrofurantoin macrocrystals: a randomized clinical trial. *J Pediatr* 1981; 99: 980-3.
- Christiaens T.C.M., De Meyere M., Verschraegen G. et al. Randomized controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *British Journal of General Practice* 2002; 52: 729-34.
- Iravani A., Klimberg I., Briefer C. et al. A trial comparing low-dose, short-course ciprofloxacin and standard 7 day therapy with co-trimoxazole or nitrofurantoin in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1999; 43 (Suppl.A): 67-75.
- Dybowski B., Jablonska O., Radziszewski P. et al. Ciprofloxacin and furagin in acute cystitis: comparison of early immune and microbiological results. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31: 130-4.
- Яковлев С.В., Логвинов Л.А., Клочков И.А. Клиническая и бактериологическая эффективность препарата Фурамаг у пациентов с острым циститом // *Инфекции и антимикробная терапия* 2005; 7: 120-6.
- Sanford J.P. Urinary tract symptoms and infection. *Annu Rev Med* 1975; 26: 485-98.
- Brumfitt W., Hamilton-Miller J.M. Efficacy and safety profile of long-term nitrofurantoin in urinary tract infections: 18 years' experience. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 363-71.
- Karpman E., Kurzrock E.A. Adverse reactions of nitrofurantoin, trimethoprim and sulfamethoxazole in children. *J Urol* 2004; 172: 448-53.
- Krantz J.C., Evans W.E. A contribution to the pharmacology of 5-nitro-2-furaldehyde semicarbazone. *J Pharmacol Exp Therap* 1945; 85: 324-31.
- Miyaji T. Acute and chronic toxicity of furylformamide in rats and mice. *Tohoku J Exp Med* 1971; 103: 331-69.
- Kraklau D.M., Wolf J.S. Jr. Review of antibiotic prophylaxis recommendations for office based urologic procedures. *Tech Urol* 1999; 5: 123-8.
- Wilson L., Ryan J., Thelning C. et al. Is antibiotic prophylaxis required for flexible cystoscopy? A truncated randomized double-blind controlled trial. *J Endourol* 2005; 19: 1006-8.
- Синякова Л.А., Косова И.В. Рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей: проблемы и пути решения // *Эффективная фармакотерапия в урологии* 2007; №3: 18-22.
- Butler C.C., Dunstan F., Heginbotham M. et al. Containing antibiotic resistance: decreased antibiotic-resistant coliform urinary tract infections with reduction in antibiotic prescribing by general practices. *British Journal of General Practice* 2007; 57: 785-92.



РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
МОСКВА, ЦВК «ЭКСПОЦЕНТР»

17-ая Международная специализированная выставка

аптека

6-9
ДЕКАБРЯ
2010

ЦВК «ЭКСПОЦЕНТР»



**ВЫСТАВКА
СПЕЦИАЛИСТОВ
НА БЛАГО
ЛЮДЕЙ!**

**3-й МЕЖДУНАРОДНЫЙ ДЕЛОВОЙ
МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
ФОРУМ**

*Ждем Вас
на выставке!*

Тел.: +7 (495) 925 65 61/62
www.apтекаexpo.ru



ОРГАНИЗАТОР:
ЕВРОЭКСПО

Лариса Жернякова: «Более половины»



В соответствии с приказом Управления здравоохранения Тамбовской области регион поделен на зоны ответственности для оказания консультативной амбулаторно-поликлинической, плановой стационарной, оперативной и неотложной стационарной урологической помощи нуждающимся в ней больным. Всего таких зон четыре: в зону ответственности ГУЗ «Тамбовская областная больница» входят десять муниципальных учреждений городов и райцентров области, в зону МУЗ «Мичуринская городская больница им. С.С. Брюхоненко» – четыре, в зону МУЗ «Моршанская ЦРБ» – два, в зону МУЗ «ЦРБ города Уварово» – три. Такое зональное деление позволяет, прежде всего, сократить предоставление некачественной помощи больным урологического профиля. О деятельности урологической службы региональный корреспондент журнала «Эффективная фармакотерапия в урологии» Татьяна Коротяева беседует с главным внештатным экспертом-урологом Управления здравоохранения Тамбовской области Ларисой Анатольевной Жерняковой.

Лариса Анатольевна, поясните, пожалуйста, чем было продиктовано такое деление на зоны ответственности?

Дело в том, что в сельских районах зачастую нет врачей-урологов. Больным приходится обращаться к терапевтам, врачам общей практики, хирургам, да и просто к фельдшерам, которые не всегда могут поставить правильный диагноз и назначить эффективное лечение. В сельской амбулаторной сети работают всего четыре уролога, причем целая ставка имеется только в поликлинике МУЗ «Тамбовская ЦРБ». В Кирсановском, Мичуринском и Токаревском районах имеются только полставки уролога. В зональных лечебных учреждениях работают опытные урологи, здесь лучше диагностическая и лечебная база, накоплен опыт оперативного лечения.

Но тем не менее нельзя сказать, что и здесь все гладко. Количество урологических коек, на мой взгляд, в ряде городских и районных больниц можно сократить без ущерба для пациентов. Зачастую в них не используется в полном объеме достаточная материальная база, наблюдается низкая хирургическая актив-

ность, необоснованное удлинение сроков госпитализации для проведения симптоматической терапии, да и качество помощи не всегда достаточное.

Сколько урологов работает в здравоохранении области?

На начало года их было 33, хотя ставок уролога 54. Причем 24 врача работают в стационарах, 9 – на приеме. Естественно, нехватка специалистов создает определенные трудности. В связи с этим мы намерены привести в соответствие с количеством урологов количество коек в стационарах. Сейчас у нас на одного врача приходится двенадцать пациентов вместо десяти по нормативам. Но должна сказать, что урологические отделения области полностью укомплектованы медицинскими сестрами. Их для нас готовит Тамбовский медицинский колледж. К нам приходит молодежь с хорошей теоретической базой и определенным практическим опытом.

Какое количество урологических больных было госпитализировано в прошлом году?

Их было 7454 человека, а обращений к урологам в поликлиники зарегистрировано 98 400.

Есть ли региональные особенности урологических заболеваний в нашей области?

Думаю, да. У нас очень высокий процент мочекаменной болезни. Качество питьевой воды оставляет желать много лучшего. Кроме того, в области возросла цифра уроонкологических заболеваний – как мужских, так и женских. В структуре госпитализированных больных мочекаменная болезнь составляет 50,6%, затем идут воспалительные заболевания – 30,6%, на третьем месте – доброкачественная гиперплазия простаты – 13,5%, онкология – 5,3%. Не могу не отметить, что сейчас онкопатология заметно помолодела. У нас в урологическом отделении областной больницы нередко лежат 20-летние парни с раком мочевого пузыря. Несколько лет назад возникла необходимость ввести единицу детского уролога. Доктор В.Я. Белоусенко – один на всю область. 15 детских урологических коек развернуты на базе детской областной больницы в составе первого хирургического отделения. Мы имеем много врожденных детских урологических патологий: врожденный

наших пациентов в Тамбовской области страдают мочекаменной болезнью»

гидронефроз, врожденный пузырно-мочеточниковый рефлюкс, гипоспадия, экстрофия мочевого пузыря, хронический пиелонефрит, цистит, мочекаменная болезнь и т.д. Всего за прошлый год было проведено около 4000 операций, онкоурологическим больным – более 500. Летальность у нас ниже средней по России (это инкурабельные случаи и запущенная онкология).

Применяются ли какие-то передовые методы в диагностике урологических заболеваний?

Особых новшеств в диагностике в сфере урологии пока нет. Нам хорошо помогает компьютерный томограф. А в остальном – все традиционно: проводятся обзорные, внутривенные и ультразвуковые исследования, берутся лабораторные анализы.

Как развиваются методы лечения в вашей службе?

В настоящее время в урологической практике освоены и продолжают внедряться оперативные пособия, которые позволяют в большинстве случаев избежать открытой операции и наркоза и, не меняя принципов и основ лечения, достигать тех же результатов, но со значительно меньшим риском для больного органа.

В этом отношении Тамбовская область на месте не стоит. У нас широко применяется эндоскопическое лечение и малоинвазивные методы лечения: трансуретральные резекции при раке мочевого пузыря и аденомах простаты, чрескожные пункционные нефростомы при гнойно-деструктивных процессах и запущенных онкопро-

цессах, кистах. Эти операции занимают меньше времени, пациенты их легче переносят, сокращается восстановительный период.

У нас есть кабинет рентген-ударноволнового дистанционного дробления камней (литотрипсия). В свое время, более 20 лет назад, первый литотриптер для областной больницы был изготовлен на одном из тамбовских промышленных предприятий и, надо отдать ему должное, давал хорошие результаты. Сейчас наши специалисты работают на современном оборудовании. Литотрипсия осуществляется как под ультразвуковым, так и под рентгентелевизионным наведением с применением трех видов генераторов ударных волн (электрогидравлический, электродинамический линзовый и рефлекторный). Как следствие, количество оперативных вмешательств при мочекаменной болезни снизилось более чем вдвое, что значительно улучшило качество лечения пациентов, поскольку они избежали полостных операций. В прошлом году операций дистанционной литотрипсии больным мочекаменной болезнью было проведено 937.

В настоящее время нам не обходим аппарат контактной литотрипсии, который дробит камень через уретру непосредственно в мочеточнике. Такой аппарат есть в соседнем Липецке, и мы рекомендуем пациентам при необходимости туда обращаться. Спасибо коллегам – наших больных там всегда очень хорошо принимают. Сейчас мы применяем эндоскопическую стойку казанского производства, которая мо-

рально устарела. Есть острая потребность в современной эндоскопической стойке производства германской фирмы STORZ, укомплектованной резектоскопом, нефроскопом, уретроскопом и контактным литотриптором. При ее наличии мы могли бы сократить пребывание больных в стационаре и сэкономить за счет этого бюджетные деньги. Но вряд ли мы в ближайшее время сможем ее получить, поскольку в Тамбове готовится к открытию сердечно-сосудистый центр, требующий больших затрат на оснащение.

В настоящее время пребывание больного в стационаре в среднем по области в нашей службе составляет 12 дней с урологическими болезнями и 15 – с онкоурологическими. С введением более современных методов лечения динамика сокращения койко-



Корпус, в котором располагается первое урологическое отделение Тамбовской областной больницы, является историческим памятником. Здесь в 1944–1946 годах оперировал выдающийся хирург, доктор медицинских наук, профессор, Архиепископ Тамбовский и Мичуринский Лука (в миру – Валентин Феликсович Войно-Ясенецкий)

дней значительная. Нам есть куда развиваться, так как в урологическую практику внедряются все более высокотехнологичные методы лечения, например роторезекция при доброкачественной гиперплазии простаты или ТУР-вапоризация, внутренняя оптическая уретротомия, фотодинамическая терапия при раке мочевого пузыря, лапароскопия и ретроперитонеоскопия при лечении урологических заболеваний и многое другое.

Сегодня простатит и аденому простаты специалисты называют мужскими болезнями века. Какова ситуация в Тамбовской области?

Со второго полугодия 2007 года в области проводится скрининг простатоспецифического антигена (ПСА). В результате существенно повысился уровень диагностики рака предстательной железы на ранних стадиях. Открылись возможности для радикального оперативного лечения и улучшения контроля за проводимой гормонотерапией. В прошлом году соответствующий диагноз урологи, работающие в поликлиниках, поставили 1207 пациентам.

В стационар больные попадают на разных стадиях заболевания: и с острой задержкой мочи (аденома простаты III степени) и на ранних стадиях. Аденому I-II степени мы стараемся не оперировать, а вести консервативно. Сейчас современные препараты для лечения аденомы предстательной железы дают хороший эффект. В прошлом году в области было прооперировано 485 мужчин, 311 из них – в Тамбовской областной больнице. В особо сложных случаях мы направляем больных по квоте в федеральные центры для оказания высокотехнологической помощи: НИИ урологии и Научный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова в Москве, а также в Санкт-Петербург.

Лариса Анатольевна, как часто вам и вашим коллегам-урологам из областной больницы приходится работать в районах?

При ГУЗ «Тамбовская областная больница» действует отделение плановой и экстренной консультативной помощи. В случаях, требующих узкоспециализированной, высококвалифицированной помощи, при нетранспортабельности пациента или когда доктора на местах не могут разобраться, привлекаются врачи-урологи этого отделения. На прошлой неделе, например, мой коллега выезжал в район по санавиации (служба укомплектована автопарком) пять раз. А бывает, что целый месяц живем спокойно.

Как урологи повышают свою профессиональную квалификацию?

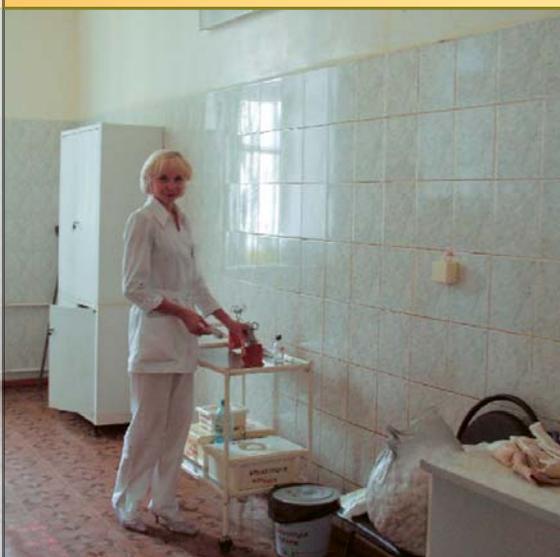
Специалисты из мединституты Санкт-Петербурга и Воронежа периодически приезжают в Тамбов для проведения выездных курсов. В 2007 году трое наших врачей прошли первичную специализацию по онкологии и получили сертификаты в Воронеже и Саратове.

Уже достаточно длительный срок российское здравоохранение действует в условиях страховой медицины. Ощущает ли ваша служба ее плоды?

Да, плоды страховой медицины мы реально ощутили. Было время, когда нашим больным приходилось многое приобретать за собственные деньги, начиная с физрастворов и шприцев и заканчивая препаратами. К счастью, сейчас эти времена в прошлом. Разве что мы иногда рекомендуем пациентам купить препараты (жизненно важные для них), которые не входят в обязательный перечень. Материальное обеспечение стало, несомненно, значительно лучше.

В начале нашего разговора вы затронули тему оптимизации деятельности урологической службы области. Какие еще преобразования планируются?

Планируется реорганизация урологических отделений областной больницы. Сейчас их два, и располагаются они в разных корпусах. К осени оба отделения переедут под общую крышу. В настоящее время идет реконструкция помещений. Во всем этом, несомненно, есть свои плюсы. Во-первых, то обстоятельство, что вся урологическая служба Тамбовской областной больницы будет находиться в одном здании, позволит избежать территориальной разбросанности. Во-вторых, во вновь отделанном помещении оборудуются палаты повышенной комфортности, потребность в которых у наших пациентов, несомненно, есть. Сейчас в первом урологическом отделении есть одна такая двухместная палата. Хотя в ней имеются холодильник и телевизор, назвать ее очень комфортной нельзя (нет душа и туалета). Люди сегодня готовы платить за комфорт, а отделению, естественно, дополнительный доход не будет лишним. Со временем, я уверена, мы ощутим и другие положительные стороны такой реорганизации. 



Процедурный кабинет первого урологического отделения ГУЗ «Тамбовская областная больница»



ОСНОВНЫЕ ВИДЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

- 1. Компания «Медфорум-ПР»:** организация PR-мероприятий, акций, специализированных премий, шоу, лончей препаратов, корпоративных праздников. Event-менеджмент в сфере медицины, фармации, космецевтики.
- 2. Компания «Медфорум-ЕХРО»:** организация выставок, международных конференций, симпозиумов, научных школ в России и странах СНГ для врачей различных специальностей, провизоров и фармацевтов.

3. Туристическое агентство, деловой туризм – организация программ делового туризма с посещением международных выставок в страны ЕС, Азии, Африки. Проведение акций, конкурсов с производителями, дистрибьюторами, аптечными сетями.

4. Центр корпоративного обучения и консалтинга: проведение бизнес-тренингов, мастер-классов для сотрудников аптек, косметических центров, фармацевтических компаний в Москве, Санкт-Петербурге, регионах России. Учебные центры в Краснодаре, Екатеринбурге, Ростове-на-Дону, Нижнем Новгороде.

5. Партнерские программы по проведению аналитических, социологических и маркетинговых исследований фармацевтического, косметологического и медицинского рынков. Партнерские программы по созданию программ лояльности с участием аптечных сетей в регионах России.



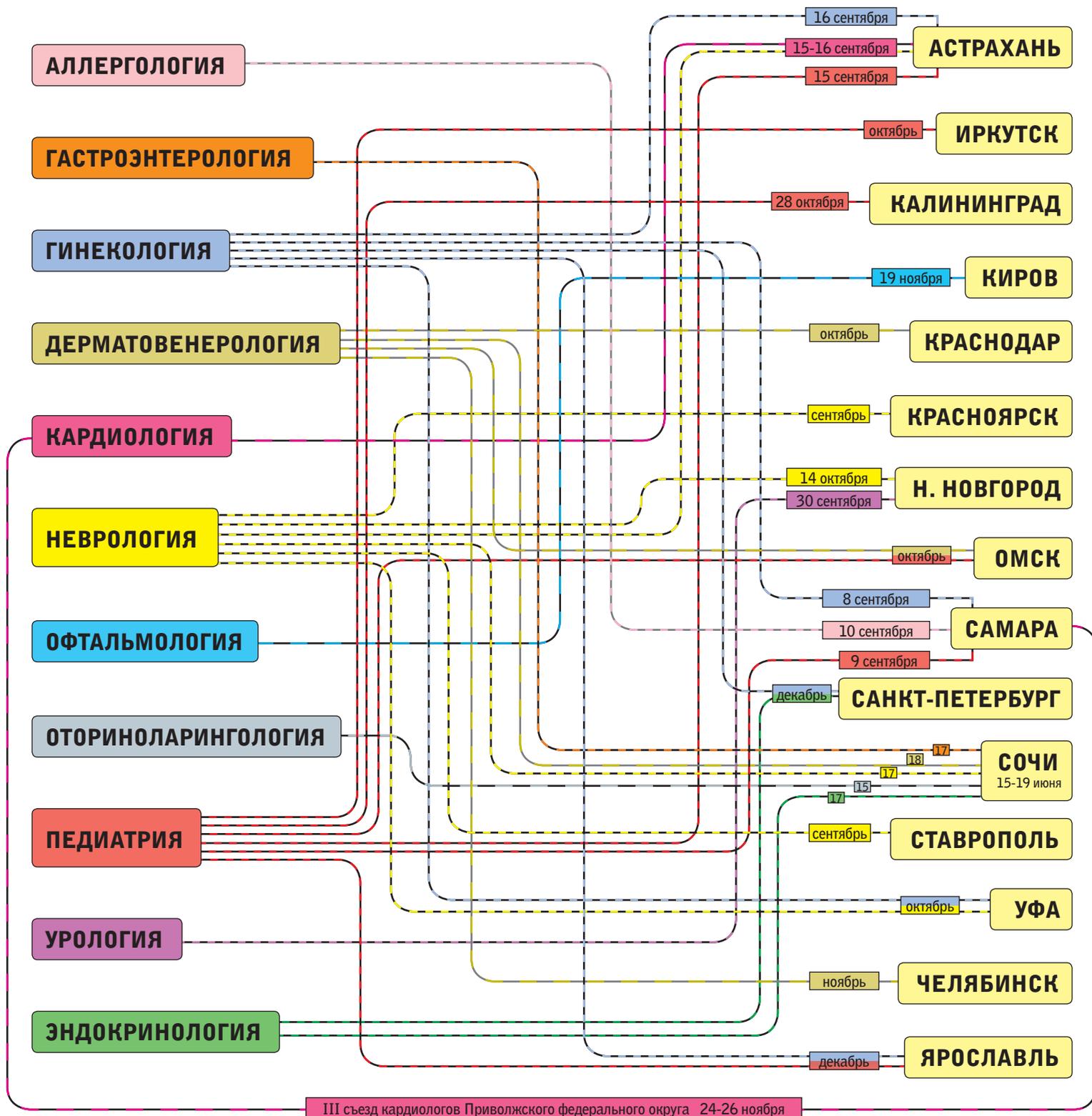
6. Издательский дом «Медфорум» выпускает 3 категории журналов:

- серия **«Эффективная фармакотерапия»** – для врачей узких специальностей – акушеров и гинекологов, кардиологов, гастроэнтерологов, неврологов, урологов, онкологов, эндокринологов;
- журнал **«Вестник семейной медицины»** – издание Всероссийской ассоциации врачей общей практики для врачей первичного звена здравоохранения;
- ежемесячный журнал **«Аптечный бизнес»** для аптек и аптечных сетей с ежемесячным электронным приложением на CD «ФАРМ-ИНФОРМ».



Образовательный проект «Здоровье»

план региональных научно-практических конференций на II полугодие 2010 г.





ООО Группа компаний «Граминэкс – фарма»

ЦЕРНИЛТОН®

ВОССТАНАВЛИВАЕТ И ПОДДЕРЖИВАЕТ ЗДОРОВЬЕ ПРОСТАТЫ

Лиши ПРОСТАТИТ права голоса!



ПОЗВОЛЬ СЕБЕ



Иметь
ДЕТЕЙ



Полноценно
ЛЮБИТЬ



Спокойно
СПАТЬ



Регистрация в России

ЦЕРНИЛТОН®
форте

осенью 2010 года



ООО Группа компаний «Граминэкс – фарма»
Эксклюзивный Представитель
в России и странах СНГ

117292, г. Москва, ул. Дм. 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

