

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

53
2013

*урология и
нефрология № 5*

Стандарты лечения

Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов по лечению пациентов с ненейрогенными симптомами нижних мочевых путей

Практика уролога

Тактика ведения больных метастатическим раком почки

Перспективы применения ингибиторов ФДЭ-5 при хроническом простатите

Обзор

Активность фосфомицина в отношении инфекций мочевых путей, вызванных энтеробактериями, в том числе продуцирующими БЛРС

Медицинский форум

Мужской гипогонадизм: клинические проявления и принципы проведения заместительной гормональной терапии

МОНУРАЛ®

ФОСФОМИЦИНА ТРОМЕТАМОЛ

Рекомендован как препарат первой линии
для лечения цистита Российскими национальными рекомендациями,
GL EAU, GL IDSA



- ▶ Пиковая концентрация Монурала в моче в 440 раз выше уровня МПК для *E. Coli*
- ▶ Самая высокая чувствительность к *E. Coli* в России, США и странах ЕС (ARESC, ДАРМИС)
- ▶ Одобрен FDA для применения у детей и беременных
- ▶ 1 доза 3 г на курс лечения при терапии острого цистита
- ▶ 1 доза 3 г каждые 10 дней, курс 3 месяца – при терапии рецидивирующего цистита



ООО «Замбон Фарма»

119002, Москва, Глазовский пер., д. 7, офис 17
Тел. (495) 933-38-30 (32), факс 933-38-31

Реклама РУ №ФСЗ 2008/02844

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

Эффективная
фармакотерапия. 53/2013.
Урология и нефрология. № 5

ISSN 2307-3586

Главный редактор

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия:

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. А.В. КАРАУЛОВ

докт. мед. наук, проф. И.М. КОРСУНСКАЯ

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. О.Д. ОСТРОУМОВА

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Редакционный совет направления

«Урология и нефрология»:

О.И. АПОЛИХИН, А.З. ВИНАРОВ,

С.П. ДАРЕНКОВ, Т.И. ДЕРЕВЯНКО,

В.М. ЕРМОЛЕНКО, С.Ю. КАЛИНЧЕНКО,

А.А. КАМАЛОВ, В.А. КОВАЛЕВ,

М.И. КОГАН, Н.Л. КОЗЛОВСКАЯ,

Б.К. КОМЯКОВ, К.Л. ЛОКШИН,

О.Б. ЛОРАН, А.Г. МАРТОВ,

А.М. МИЛЛЕР, Н.А. МИХАЙЛОВА,

Т.С. ПЕРЕПАНОВА, Д.Ю. ПУШКАРЬ,

В.В. РАФАЛЬСКИЙ, И.В. ЧЕРНЫШЕВ,

Е.М. ШИЛОВ

© ИД ГК «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор ИД ГК «Медфорум»

А. СИНИЧКИН

Руководитель проекта

«Урология и нефрология»

Т. ФАЛЕЕВА (med1@webmed.ru)

Шеф-редактор О. ПАРПАРА

Выпускающий редактор А. ЗИМЕНКОВА

Журналист А. ЛОЗОВСКАЯ

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер А. ВАСЮК

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА (podpiska@webmed.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Издательство Юлис». Тираж: 8500 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 70271

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их
фрагментов возможно только с письменного
разрешения редакции журнала. Мнение редакции
может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации,
должны быть ознакомлены с инструкциями
для авторов и публичным авторским договором.
Информация размещена на сайте www.eftj.ru.

Содержание

Лекции для врачей

К.Л. ЛОКШИН

Обзор новых клинических рекомендаций Европейской ассоциации урологов по лечению и ведению больных с ненейрогенными симптомами нижних мочевых путей и с доброкачественной простатической обструкцией 4

М. ФАЛАГАС, А. КАСТОРИС, А. КАПАСКЕЛИС, Д. КАРАГЕОРГОПУЛОС
Фосфомицин в лечении мультирезистентной энтеробактериальной инфекции, в том числе продуцирующей бета-лактамазы расширенного спектра: систематический обзор 18

П.В. ГЛЫБОЧКО, Ю.Г. АЛЯЕВ, А.З. ВИНАРОВ, Ю.Л. ДЕМИДКО,
Н.Д. АХВЛЕДИАНИ, А.М. БАЙДУВАЛИЕВ

Применение ингибитора фосфодиэстеразы 5 типа в реабилитации пациентов с хроническим простатитом 30

Клинический случай

А.М. ИВАНОВ

Опыт применения таргетных препаратов у больных метастатическим раком почки 36

Клиническое исследование

А.З. ВИНАРОВ, Р.Р. ХАРЧИЛАВА, Л.Г. СПИВАК, Н.З. ГАФАРОВ

Опыт применения ПРОФертила при лечении мужского фактора бесплодия 40

Медицинский форум

VII Международный конгресс ISSAM «От лечения к профилактике:
от гормонофобии к гормонофилии»

Сателлитный симпозиум компании «Байер»

Тестостерон длительного действия: 10 лет пути от исследований к врачебной практике 44

XIII Конгресс Российского общества урологов

Сателлитный симпозиум компании «Астеллас»

Антибиотикотерапия урологических инфекций: комплексный подход 52

Editor-in-chief

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

Executive editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

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

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

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

I.M. KORSUNSKAYA, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Editorial Council

O.I. APOLIKHIN, I.V. CHERNYSHOV,

S.P. DARENKOV, T.I. DEREVYANKO,

S.Yu. KALINCHENKO, A.A. KAMALOV,

V.A. KOVALEV, M.I. KOGAN,

N.L. KOZLOVSKAYA, B.K. KOMYAKOV,

K.L. LOKSHIN, O.B. LORAN,

A.G. MARTOV, A.M. MILLER,

N.A. MIKHAYLOVA, T.S. PEREPANOVA,

D.Yu. PUSHKAR, V.V. RAFALSKY,

Ye.M. SHILOV, A.Z. VINAROV,

V.M. YERMOLENKO

© **Medforum Publishing House**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General manager

A. SINICHKIN

Advertising manager

T. FALEYEVA

med1@webmed.ru

Managing editor

O. PARPARA

o.parpara@webmed.ru

Contents

Clinical lecture

K.L. LOKSHIN

Overview of novel EAU clinical recommendations on treatment and maintenance of patients with non-neurogenic lower urinary tract symptoms and benign prostatic obstruction 4

M. FALAGAS, A. KASTORIS, A. KAPASKELIS, D. KARAGEORGOPOULOS

Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum β -lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review 18

P.V. GLYBOCHKO, Yu.G. ALYAYEV, A.Z. VINAROV, Yu.L. DEMIDKO,

N.D. AKHVLEDIANI, A.M. BAYDUVALIYEV

Administration of phosphodiesterase-5 inhibitor in rehabilitation of patients with chronic prostatitis 30

Clinical case

A.M. IVANOV

Experience with targeted therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma 36

Clinical trial

A.Z. VINAROV, R.R. KHARCHILAVA, L.G. SPIVAK, N.Z. GAFAROV

Experience of using PROfertil for treatment of patients with male factor infertility 40

Medical forum

VII International Congress 'From treatment to prevention: from hormone phobia to hormone preference'

Satellite Symposium sponsored by Bayer

Long-acting testosterone: a path 10 years long from investigations to clinical practice 44

XIII Congress of the Russian Society of Urology

Satellite Symposium sponsored by Astellas

Antibiotic treatment of infections in urology: multifaceted approach 52

**VIII Всероссийская
научно-практическая конференция**

**«Рациональная фармакотерапия
в УРОЛОГИИ – 2014»**

13–14 февраля 2014 года

Москва, гостиница «Холидей Инн Москва Сокольники», ул. Русаковская, 24

В программе конференции:

13 февраля, четверг

- Симпозиум Европейского общества инфекций в урологии (Truls Erik Bjerklund Johansen, Kurt Naber, Florian Wagenlehner, Magnus Grabe)
- Обсуждение изменений в Европейском руководстве по урогенитальным инфекциям 2014 г.
- Обсуждение Российских национальных рекомендаций «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» 2014 г.
- Уросепсис и уретральный катетер, стент, нефростомы
- Острый пиелонефрит или синдром системной воспалительной реакции?
- Биофильм-инфекции в урологии
- Антимикробная резистентность уропатогенов, угроза не только для урологов!
- Принципы антимикробной политики в стационаре
- Принципы разработки формуляра лекарственных средств для урологических заболеваний
- Концепция выбора антимикробных препаратов в амбулаторной практике, учитывая теорию «сопутствующего ущерба»
- Альтернативные методы лечения инфекции мочевых путей
- Принципы антимикробной профилактики урологических заболеваний
- Дозирование антимикробных препаратов в условиях полирезистентных

возбудителей урогенитальной инфекции. Различия в дозировании внутри одной группы антибиотиков

- Рецидивирующая инфекция мочевых путей – вакцины и/или антибиотики?
- Роль врожденного иммунного ответа слизистых при рецидивирующей инфекции мочевых путей. Роль вакцинотерапии и вакцинопрофилактики
- Роль инфекций, передаваемых половым путем, для урологической инфекции

14 февраля, пятница

- Симпозиум по синдрому хронической тазовой боли
- Фитотерапия в урологии
- Камнеизгоняющая терапия
- Метафилактика мочекаменной болезни
- Фармакоэкономика лекарственной терапии урологических заболеваний
- Фармакотерапия эректильной дисфункции и преждевременной эякуляции
- Влияние ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа на сперматогенез
- Расстройства мочеиспускания, возможности фармакотерапии
- Андрогендефицитные состояния
- Антисептики, дезинфектанты и внутрибольничная инфекция
- Нежелательные побочные действия лекарственных препаратов
- Оригинальные лекарственные средства и генерики

В работе конференции примут участие зарубежные профессора:

председатель Европейского общества инфекции в урологии (ESIU) профессор **Truls Erik Bjerklund Johansen**, председатель комиссии по урологической инфекции Международного общества по химиотерапии и инфекции (ISC) профессор **Florian Wagenlehner**, члены Правления ESIU профессор **Magnus Grabe** и профессор **Kurt Naber**.

Организаторы конференции:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Научно-исследовательский институт урологии» МЗ РФ
- Российское общество урологов

Оргкомитет:

ФГБУ «НИИ урологии», 105425, Москва,
3-я Парковая ул., д. 51
Тел.: **(499) 367-17-17; 367-75-87**

Размещение тезисов. Прием тезисов до 2 декабря 2014 года по адресу: medforum2008@mail.ru.

Информация об условиях публикации тезисов на сайте НИИ урологии www.uro.ru

Условия участия. Участие для врачей бесплатное. Регистрация участников конференции на сайте www.uro.ru.
Окончание online-регистрации – 10 февраля 2014 г.

По вопросам участия в выставочной экспозиции и спонсорской поддержки обращаться в компанию «Медфорум».
Телефон: **(495) 234-07-34**, доб. **119**, e-mail: interconf@webmed.ru

Генеральный информационный спонсор:



Информационные спонсоры:



Организатор выставочной экспозиции:





Клинический
госпиталь «Липино»,
отделение урологии

Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова,
НИИ уронефрологии
и репродуктивного
здоровья человека

Обзор новых клинических рекомендаций Европейской ассоциации урологов по лечению и ведению больных с ненейрогенными симптомами нижних мочевых путей и с доброкачественной простатической обструкцией

К.Л. Локшин

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

Представлен первый русскоязычный обзор клинических рекомендаций, подготовленных экспертным советом Европейской ассоциации урологов в 2013 г., по лечению и ведению больных с ненейрогенными симптомами нижних мочевых путей и доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Рекомендации основаны на принципах доказательной медицины и касаются вопросов динамического наблюдения, а также медикаментозного и хирургического лечения данной группы больных.

Ключевые слова: предстательная железа, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, симптомы нижних мочевых путей, Европейская ассоциация урологов, клинические рекомендации, динамическое наблюдение, медикаментозное лечение, оперативное лечение

В марте 2013 г. в официальном печатном органе Европейской ассоциации урологов – журнале *European Urology* – были опубликованы новейшие клинические рекомендации по лечению и ведению больных с доброкачественной гиперплазией предстательной

железы (ДГПЖ) [1]. В этих клинических рекомендациях в отношении больных с гиперплазией простаты использовано определение: «больные с ненейрогенными симптомами нижних мочевых путей (СНМП) и с доброкачественной простатической обструкцией». Клинические ре-

комендации основаны на анализе исследований, опубликованных в медицинских базах данных PubMed/Medline, Web of Science и Cochrane в период с 1966 г. по 31 октября 2012 г. Как и прежде, в рекомендациях при анализе научной литературы были использованы Оксфордская классификация уровня доказательности (табл. 1) и градации/степени рекомендаций (табл. 2), которые зависят от уровня доказательности [2]. Экспертный комитет планирует производить обновление данных рекомендаций каждые 2 года. Нами подготовлен краткий обзор информации, представленной в оригинальной статье журнала *European Urology*, без собственных дополнений или комментариев.

Клинические рекомендации по динамическому наблюдению

Динамическое наблюдение показано при незначительных (количество баллов по Международной



шкале оценки простатических симптомов International Prostate Symptom Score (IPSS) ≤ 7) или умеренных (8–19 баллов по IPSS) СНМП, не доставляющих пациенту ощутимого беспокойства.

Динамическое наблюдение противопоказано при наличии осложненной ДГПЖ (то есть абсолютных показаний к оперативному лечению, см. раздел рекомендаций, посвященный хирургическому лечению).

Динамическое наблюдение подразумевает периодическое обследование больного, образование/информирование пациента и предоставление рекомендаций по образу жизни, включая:

- ограничение приема жидкостей (например, на ночь);
- снижение потребления алкоголя и кофеинсодержащих напитков;
- использование методик расслабления при мочеиспускании и двойного мочеиспускания;
- «поддаивание» уретры во избежание подтекания мочи после мочеиспускания;
- методики отвлечения внимания и тренировка мочевого пузыря (при ургентных симптомах);
- оценку и смену времени приема сопутствующих препаратов (например, диуретиков);
- обеспечение помощи при нарушениях координации, подвижности или психического состояния;
- лечение запоров [3–6].

Клинические рекомендации по медикаментозной терапии

Антагонисты альфа-1-адренорецепторов (альфа-1-адреноблокаторы)

Альфа-1-адреноблокаторы – препараты первой линии, показанные при умеренных и выраженных СНМП (1a, A). В настоящее время в клинической практике используются 5 препаратов данной группы: альфузозин, доксазозин, силодозин, тамсулозин, теразозин. Препараты имеют сходную эффективность и быстрое начало действия, способны

Таблица 1. Оксфордская классификация уровней доказательности

Уровень	Тип данных
1a	Данные, полученные путем метаанализа рандомизированных исследований
1b	Данные, полученные на основании хотя бы одного рандомизированного исследования
2a	Данные, полученные на основании одного контролируемого нерандомизированного исследования
2b	Данные, полученные на основании по крайней мере одного хорошо спланированного полуконтролируемого исследования
3	Данные, полученные в ходе описательных исследований «случай – контроль», сравнительных исследований, корреляционных исследований и описаний клинических случаев
4	Данные заключений экспертных комитетов и мнения признанных специалистов

Таблица 2. Оксфордская классификация степени рекомендаций

Степень	Основание рекомендации
A	Основаны на клинических исследованиях хорошего качества, включающих хотя бы одно рандомизированное исследование
B	Основаны на данных хорошо организованных клинических исследований, не включающих рандомизированные клинические исследования
C	Сформулированы, несмотря на отсутствие качественных клинических исследований в данной области

улучшать как симптомы накопления, так и симптомы опорожнения [7, 8].

При использовании альфа-1-адреноблокаторов имеет место снижение суммы баллов по IPSS в среднем на 30–40%, повышение максимальной скорости мочеиспускания (Q_{max}) в среднем на 20–25%. Размер простаты не оказывает существенного влияния на эффективность терапии. Альфа-1-адреноблокаторы не уменьшают размер простаты и не снижают риск острой задержки мочи (ОЗМ) [9–12]. При постоянном приеме антагонистов альфа-1-адренорецепторов снижение суммарного балла IPSS и повышение Q_{max} сохраняются на протяжении как минимум 4 лет.

Отличия в переносимости препаратов данной группы обусловлены их фармакокинетикой и степенью селективности. Наиболее часто регистрируются такие нежелательные явления, как астения, головокружение и ортостатическая гипотензия. Наличие сердечно-сосудистых заболева-

ний, а также прием вазоактивных препаратов повышают риск развития нежелательных явлений [13]. Установлено, что риск гипотензии при приеме силодозина сравним с таковым у плацебо, вследствие самой высокой его уроселективности из всех существующих альфа-1-адреноблокаторов. При использовании тамсулозина описано развитие интраоперационного синдрома атоничной радужки (этот синдром характерен для всех селективных альфа-блокаторов) [14].

В систематическом обзоре установлено, что альфа-1-адреноблокаторы не оказывают негативного влияния на либидо. Препараты способны несколько улучшить эректильную функцию, но иногда вызывают нарушения эякуляции (уменьшение объема или исчезновение эякулята) [15]. Наиболее часто нарушения эякуляции регистрируются при приеме силодозина, однако его прием из-за возникновения данного феномена прекращают всего 3,9% пациентов [16].

**Ингибиторы 5-альфа-редуктазы**

Ингибиторы 5-альфа-редуктазы показаны при умеренных и выраженных СНМП и при объеме простаты более 40 см³, уровне простатического специфического антигена (ПСА) > 1,4 нг/мл (1b, A). В настоящее время в клинической практике используются 2 препарата данной группы: дутастерид и финастерид. Финастерид ингибирует 5-альфа-редуктазу 2-го типа, дутастерид – как 2-го, так и 1-го типа. Препараты имеют сходную клиническую эффективность, и для них характерно медленное развитие эффекта [17–19]. После 2–4 лет лечения ингибитором 5-альфа-редуктазы имеет место уменьшение количества баллов по шкале IPSS в среднем на 15–30%, снижение объема простаты в среднем на 18–28%, повышение Q_{max} в среднем на 1,5–2,0 мл/с. При этом чем больше исходный объем простаты, тем выше эффективность препаратов данной группы. У больных с объемом простаты > 30 см³ эффективность дутастерида по уменьшению СНМП не уступает/превосходит таковую тамсулозина [10, 11, 20]. В отличие от альфа-1-адреноблокаторов, ингибиторы 5-альфа-редуктазы способны снижать риск прогрессирования ДГПЖ за счет уменьшения риска ОЗМ и риска хирургического лечения (1b, A) [12, 21, 22]. На фоне приема ингибиторов 5-альфа-редуктазы риск развития ОЗМ снижается на 57–68%, риск оперативного лечения – на 34–64% [12, 22–25].

К наиболее частым нежелательным явлениям, которые возникают на фоне приема ингибиторов 5-альфа-редуктазы, относятся снижение либидо, эректильная дисфункция, редко – гинекомастия, эякуляторные нарушения [11, 12].

Антагонисты мускариновых рецепторов (М-холиноблокаторы)

Антагонисты мускариновых рецепторов (М-холиноблокаторы) показаны при умеренных и выраженных СНМП – преимущественно при симптомах накопле-

ния (1b, B). В настоящее время в клинической практике используются 6 препаратов данной группы: дарифенацин, фезотеродин, оксibuтинин, пропиверин, солифенацин, толтеродин и хлорид тропсия. Препараты имеют сходную эффективность и переносимость. Однако исследований по длительному их применению пока не проводилось. Назначать М-холиноблокаторы надо с осторожностью, с регулярной оценкой IPSS и объема остаточной мочи.

Имеется небольшое количество исследований по изучению монотерапии антагонистами мускариновых рецепторов у больных с простатической обструкцией и гиперактивностью мочевого пузыря. В исследовании толтеролина и тамсулозина в группе толтеролина было отмечено только снижение частоты ургентного недержания [26]. Эффект от приема М-холиноблокаторов был выше у больных с небольшими размерами предстательной железы и при ПСА < 1,3 нг/мл [27].

Наиболее часто при приеме М-холиноблокаторов регистрируются такие нежелательные явления, как сухость во рту (< 16%), запоры (< 4%), затруднение мочеиспускания (< 2%), назофарингит (< 3%), головокружение (< 5%). При отсутствии простатической обструкции прием антагонистов мускариновых рецепторов сопряжен с частотой ОЗМ, не отличающейся от таковой при приеме плацебо (0–1,3% и 0–1,4% соответственно) [28].

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5)

Ингибиторы ФДЭ-5 показаны при умеренных и выраженных СНМП (и накопления, и опорожнения) в сочетании с эректильной дисфункцией или без таковой (1b, A). В рандомизированных контролируемых исследованиях у больных с гиперплазией простаты изучались эффекты силденафила, тадалафила и варденафила. Однако только тадалафил 5 мг зарегистрирован для лечения СНМП.

По данным метаанализа, терапия ингибитором ФДЭ-5 в сравнении с плацебо приводит к значимому снижению суммарного балла IPSS (-2,8 балла), без влияния на Q_{max} [29]. При использовании тадалафила субъективное улучшение отмечается достаточно быстро – через 1 неделю от начала приема. Тадалафил 5 мг у больных ДГПЖ снижает суммарный балл IPSS на 22–37% [30, 31]. В одном из последних исследований, не включенном в упомянутый метаанализ, при лечении тадалафилом имело место статистически значимое увеличение Q_{max} по сравнению с плацебо (+2,4 мл/с) [31]. Тадалафил не оказывал значимого влияния на объем остаточной мочи.

Наиболее выраженный эффект от терапии ингибиторами ФДЭ-5 отмечается у более молодых пациентов с низким индексом массы тела и с тяжелыми СНМП [29]. Влияние ингибиторов ФДЭ-5 на прогрессирование заболевания и на объем простаты пока не изучено.

Прием ингибиторов ФДЭ-5 может сопровождаться головными болями, болью в спине, головокружением, диспепсией. Препараты противопоказаны:

- при приеме нитратов, активаторов калиевых каналов и альфа-1-адреноблокаторов;
- при перенесенном менее 3 месяцев назад инфаркте миокарда или менее 6 месяцев назад инсульте;
- при сердечной недостаточности более чем 2-й стадии по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association, NYHA);
- при гипотензии и нестабильном артериальном давлении;
- при значительной печеночной или почечной недостаточности;
- при передней ишемической офтальмопатии в анамнезе.

Фитотерапия

Наиболее широко в лечении СНМП используются экстракты *Cucurbita pepo*, *Hypoxis rooperi*, *Pygeum africanum*, *Secale cereale*, *Serenoa repens*, *Utrica dioica*.



Серьезным препятствием является тот факт, что разные производители используют различные методы экстрагирования, в связи с чем в препаратах могут быть неодинаковые концентрации активных компонентов [32].

По данным метаанализа, применение экстракта *Pygeum africanum* способствовало симптоматическому улучшению в 2 раза чаще по сравнению с плацебо (в исследованиях, однако, результат не оценивался по IPSS) [33].

По данным метаанализа, на фоне приема экстракта *Secale cereale* (пыльцы) положительный эффект отмечался в 2 раза чаще, чем при приеме плацебо [34].

По данным метаанализа, экстракт *Serenoa repens* не превосходил плацебо, финастерид или тамсулозин по действию на суммарный балл IPSS (сходная эффективность в исследованиях с финастеридом и тамсулозином может рассцениваться как эквивалентность лечебного эффекта) [35].

В связи с гетерогенностью препаратов, несовершенством регуляторной базы и существенными методологическими недостатками опубликованных исследований и метаанализов экспертный совет не может дать каких-либо определенных рекомендаций по использованию растительных экстрактов для лечения СНМП у мужчин.

Аналог вазопрессина (десмопрессин)
Десмопрессин может быть использован для лечения никтурии, обусловленной ночной полиурией (1b, A). По данным метаанализа, при приеме десмопрессина в сравнении с плацебо имеет место статистически значимое снижение количества ночных мочеиспусканий и увеличение продолжительности сна без пробуждения [36–39].

К наиболее частым нежелательным явлениям при приеме десмопрессина относятся головная боль, тошнота, диарея, боль в животе, головокружение, сухость во рту, гипонатриемия (5–7,6%), периферические отеки (2%), гипертензия (5%) [38, 40, 41].

При назначении десмопрессина необходимо ограничить прием жидкостей за 1 час до и в течение 8 часов после приема, а также контролировать уровень натрия в крови на 3-и и 7-е сутки после приема препарата и затем регулярно.

Комбинированная терапия

Комбинированная терапия альфа-1-адреноблокатором и ингибитором 5-альфа-редуктазы. Данная комбинация препаратов показана при умеренных и выраженных СНМП, увеличенной простате, сниженной Q_{max} (другими словами, при высоком риске прогрессирования гиперплазии простаты) (1b, A). Комбинированная терапия альфа-1-адреноблокатором и ингибитором 5-альфа-редуктазы эффективнее монотерапии каждым из препаратов в снижении суммарного балла IPSS и увеличении Q_{max} . Комбинированная терапия ингибитором 5-альфа-редуктазы и альфа-1-адреноблокатором в сравнении с монотерапией тамсулозином обеспечивает существенное снижение риска прогрессирования ДГПЖ (на 66%), ОЗМ (на 67,8%), необходимости хирургического лечения по поводу ДГПЖ (на 70,6%), симптоматического ухудшения (на 41,3%) (4 года наблюдения) [10–12].

Комбинированная терапия альфа-1-адреноблокатором и М-холиноблокатором. Данная комбинация может быть назначена при умеренных и выраженных СНМП, когда монотерапия альфа-1-адреноблокатором или М-холиноблокатором недостаточно эффективна в отношении симптомов накопления (2b, B). Эта комбинация препаратов более эффективна, чем монотерапия альфа-1-адреноблокатором или плацебо, в уменьшении частоты мочеиспусканий и эпизодов ургентного недержания, ночной поллакиирии и суммарного балла IPSS [42–47].

У больных с СНМП и гиперактивностью детрузора при сохранении СНМП на фоне терапии альфа-1-адреноблокатором добавление

Альфа-1-адреноблокаторы – препараты первой линии, показанные при умеренных и выраженных СНМП (1a, A). При использовании альфа-1-адреноблокаторов имеет место снижение суммы баллов по IPSS в среднем на 30–40%, повышение Q_{max} в среднем на 20–25%.

М-холиноблокатора существенно снижает степень выраженности симптомов [42–49].

На фоне комбинированного лечения несколько чаще, чем при монотерапии, встречаются сухость во рту и нарушения эякуляции. Кроме того, при комбинированном лечении установлено клинически незначимое увеличение объема остаточной мочи, при этом риск ОЗМ остается низким [48–50].

Данный вид терапии должен с осторожностью назначаться при инфравезикальной обструкции – рекомендуется динамический контроль объема остаточной мочи.

Клинические рекомендации по хирургическому лечению

Трансуретральная резекция простаты (ТУРП) и трансуретральная инцизия простаты

ТУРП – стандарт хирургического лечения умеренных/выраженных СНМП при объеме простаты 30–80 см³ (1a, A). Трансуретральная инцизия простаты – стандарт хирургического лечения умеренных/выраженных СНМП при объеме простаты < 30 см³ и при отсутствии средней доли (1a, A).

По данным метаанализа (20 рандомизированных исследований, до 5 лет наблюдения), эффективность ТУРП подтверждается улучшением основных показателей: увеличением Q_{max} (+162%), снижением суммарного балла



IPSS (-70%), индекса качества жизни (Quality of Life index, QoL) (-69%), объема остаточной мочи (-77%) [51]. Отдаленные результаты после ТУРП хорошие. Неудачи лечения чаще связаны с гиперактивностью мочевого пузыря, а не с инфравезикальной обструкцией [52]. По данным метаанализа (включено 6 исследований), частота повторных операций составляет 18,4% после трансуретральной инцизии простаты и 7,2% после ТУРП [53].

До операции обязательно лечение мочевой инфекции.

Частота осложнений растет с увеличением объема простаты. Ближайшими осложнениями после ТУРП могут быть летальный исход (0,1%), ТУР-синдром (0,8%), необходимость гемотрансфузии (2%), ОЗМ (4,5%), тампонада (4,9%), мочевая инфекция (4,1%). Отдаленные осложнения после ТУРП – недержание мочи (2,2%), ОЗМ, инфекция, склероз шейки мочевого пузыря (4,7%), стриктура уретры (3,8%), ретроградная эякуляция (65,4%), эректильная дисфункция (6,5%). Ближайшие осложнения после инцизии: ТУР-синдром (0%), гемотрансфузия (0%); отдаленные – стриктура уретры (4,1%), ретроградная эякуляция (18,2%) [51, 54].

Биполярная трансуретральная резекция простаты

Ближайшие и среднесрочные результаты биполярной трансуретральной резекции простаты аналогичны таковым при монополярной ТУРП (1a, A). По сравнению с монополярной ТУРП у биполярной ТУРП меньшая частота ранних осложнений: нет ТУР-синдрома, кровотечений, тампонад, меньше продолжительность катетеризации (1a, A) [55–66].

Открытая аденомэктомия

Открытая аденомэктомия является стандартом хирургического лечения умеренных/выраженных СНМП при объеме простаты более 80 см³ (1b, A). В то же время она является самым инвазивным

и морбидным методом хирургического лечения гиперплазии простаты (1b, A). Только энуклеация гольмиевым лазером достигает сходной с открытой аденомэктомией результативности при меньшей частоте осложнений [67, 68].

При открытой аденомэктомии увеличивается Q_{max} (+375%), уменьшается сумма баллов IPSS (-63–86%), улучшается качество жизни QoL (-60–87%), уменьшается объем остаточной мочи (-86–98%) [67, 69].

К ближайшим осложнениям открытой аденомэктомии относится летальный исход (0,25%), необходимость гемотрансфузии (7–14%), к отдаленным – недержание мочи (10%), склероз шейки мочевого пузыря или стриктура уретры (6%) [67–69].

Трансуретральная микроволновая терапия

Трансуретральная микроволновая терапия позволяет достигать улучшения СНМП, сходного с ТУРП, при меньшей морбидности, но и при меньшем улучшении параметров мочеиспускания (1a, A). Продолжительность эффекта после микроволновой терапии короче, а частота повторных вмешательств выше по сравнению с ТУРП (1a, A).

Перед проведением трансуретральной микроволновой терапии обязательна уретроскопия для исключения наличия средней доли предстательной железы и точного определения протяженности простатического отдела уретры. Для выполнения микроволновой терапии не требуется анестезия – манипуляция показана больным с высоким анестезиологическим риском. Результат вмешательства хуже при малых размерах предстательной железы и при невыраженной симптоматике. Трансуретральная микроволновая терапия приводит к увеличению Q_{max} (+75%) и снижению суммарного балла IPSS (-65%).

По сравнению с ТУРП после микроволновой термотерапии дол-

ше продолжительность катетеризации, выше частота дизурии и ОЗМ. При этом ниже частота гематурии, тампонады, гемотрансфузии, ТУР-синдрома, стриктуры уретры, склероза шейки мочевого пузыря и эректильной дисфункции [70–73].

Трансуретральная игольная абляция простаты

Трансуретральная игольная абляция простаты позволяет достигать улучшения СНМП, сходного с ТУРП, при меньшей морбидности, но и при меньшем улучшении параметров мочеиспускания (1a, A). Продолжительность эффекта игольной абляции по сравнению с ТУРП меньше, а частота повторных вмешательств выше (1a, A).

Для проведения процедуры требуются местная анестезия и седация больного. При объеме простаты > 75 мл и при большой средней доле результаты данного вмешательства неудовлетворительные. Трансуретральная игольная абляция позволяет увеличить Q_{max} (+70%) и снизить суммарный балл IPSS (-50%). Частота повторных вмешательств составляет 19,1%, ОЗМ – 13–42% (1–3 дня), в первые 4–6 недель имеет место высокая частота симптомов накопления. По сравнению с ТУРП после игольной абляции ниже частота гематурии, инфекции, тампонады, гемотрансфузии, ТУР-синдрома, стриктуры уретры, недержания мочи, эректильной дисфункции и нарушений эякуляции [74–77].

Гольмиевая лазерная энуклеация

Гольмиевая лазерная энуклеация является стандартом хирургического лечения умеренных/выраженных СНМП при объеме простаты более 80 см³ (1b, A). По объективным и субъективным параметрам эффективности у больных с умеренными и выраженными СНМП гольмиевая лазерная энуклеация является альтернативой ТУРП (1a, A). Данная операция имеет сходные с открытой аденомэктомией отдаленные результаты при существенно



меньшей морбидности [67, 68]. По сравнению с ТУРП продолжительность гольмиевой энуклеации больше, степень улучшения симптоматики сходная или выше, а Q_{\max} (через 1 год после операции) значительно выше [78–80]. Кроме того, при гольмиевой энуклеации, в отличие от ТУРП, короче время катетеризации, меньше кровопотеря и частота гемотрансфузии [67, 68].

Ближайшие осложнения гольмиевой энуклеации: летальный исход (0,05%), гемотрансфузия (1%), инфекция (2,3%), отдаленные – стриктура шейки мочевого пузыря (0,8%), стриктура уретры (3,2%), повторная операция (2,8%) [81]. Гольмиевая энуклеация безопасна при приеме антикоагулянтов [82].

Выпаривание простаты зеленым лазером

Выпаривание простаты зеленым (532 нм) лазером по объективным и субъективным параметрам

эффективности у больных с умеренными и выраженными СНМП является альтернативой ТУРП (1а, А). Среднесрочные функциональные результаты выпаривания зеленым лазером сравнимы с таковыми после ТУРП (1b, А).

Интраоперационная безопасность выпаривания зеленым лазером выше, чем у ТУРП (1b, А); рассматриваемое вмешательство целесообразно у пациентов, получающих антикоагулянты и высоким сердечно-сосудистым риском (3, В) [83–89]. Частота повторных вмешательств после выпаривания зеленым лазером составляет 8,9–14,8%. По сравнению с ТУРП при выпаривании дольше длится операция; однако меньше продолжительность катетеризации и госпитализации, а также ниже частота гемотрансфузии, тампонады. Частота ОЗМ, инфекции, стриктуры уретры, шейки мочевого пузыря при выпаривании зеленым лазером и ТУРП сходная [83, 90–98].

Выпаривание простаты диодным лазером

После операций с использованием диодного лазера в краткосрочной перспективе имеет место объективное и субъективное улучшение мочеиспускания (3, С). С использованием диодного лазера может производиться контактная или бесконтактная вапоризация, а также энуклеация гиперплазии простаты.

В настоящее время нет рандомизированных исследований по сравнению выпаривания простаты диодным лазером с ТУРП и открытой аденомэктомией. В одном рандомизированном исследовании получены сходные результаты диодной энуклеации и биполярной ТУРП [99].

При операциях с использованием диодного лазера нет интраоперационных кровотечений.

По сравнению с выпариванием зеленым лазером чаще дизурия из-за отхождения струпа, выше частота повторных вмешательств по пово-

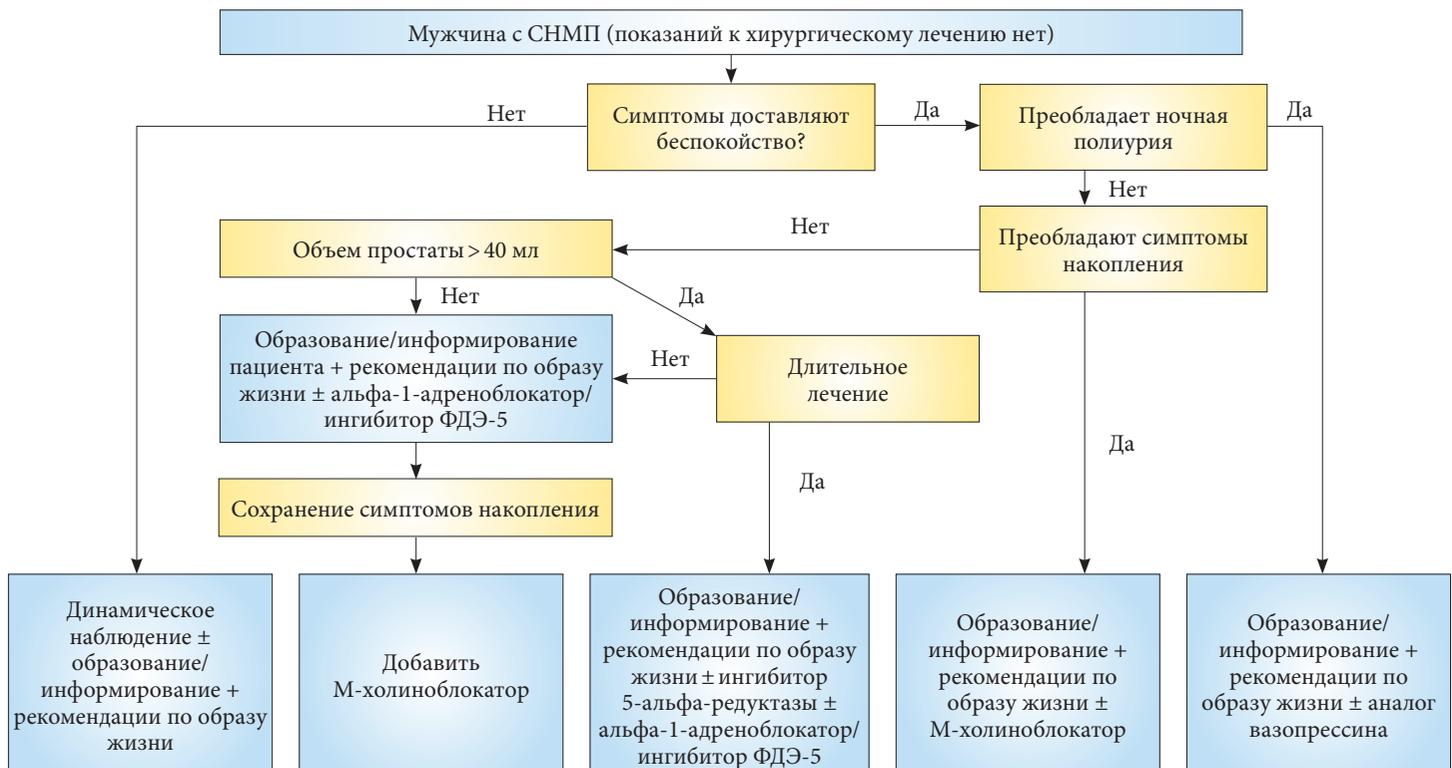
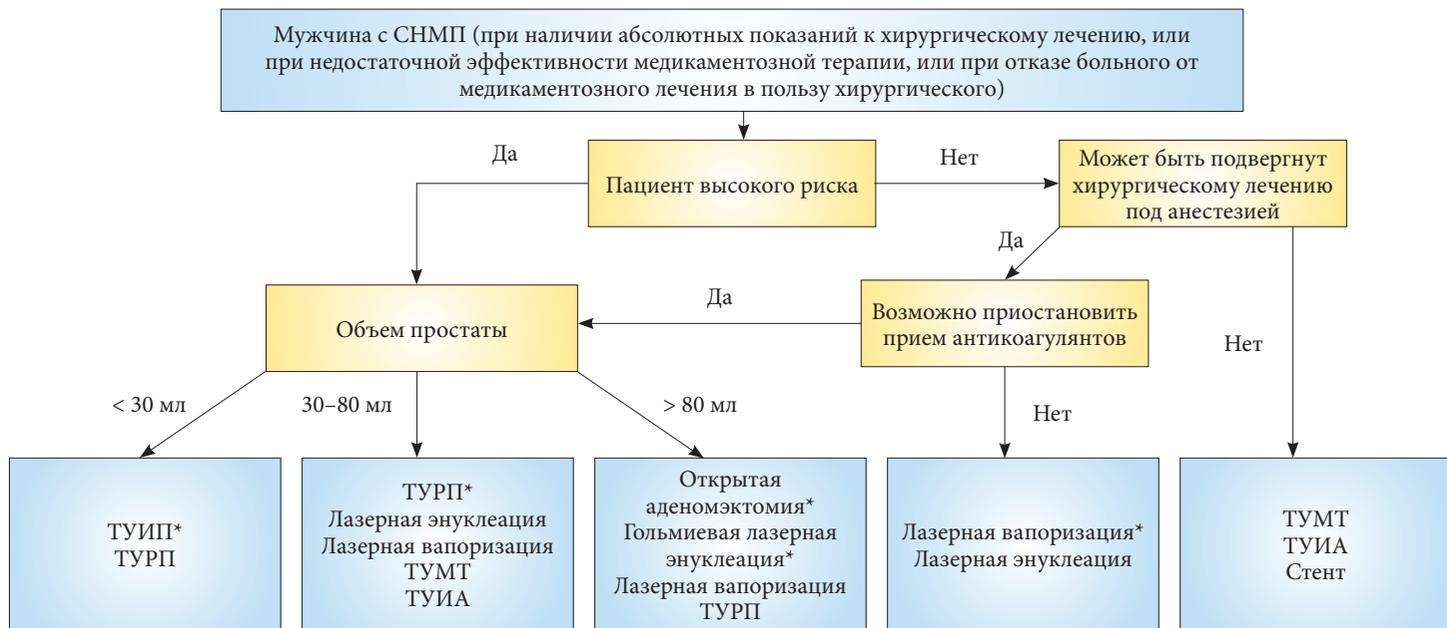


Рис. 1. Алгоритм выбора консервативного/медикаментозного метода лечения у пациента с СНМП



* Современный стандарт лечения/метод выбора.

ТУИП – трансуретральная инцизия простаты, ТУРП – трансуретральная резекция простаты, ТУИА – трансуретральная игольная абляция, ТУМТ – трансуретральная микроволновая термотерапия.

Рис. 2. Алгоритм выбора оперативного метода лечения у пациента с СНМП

ду сужения шейки и обструкции струпом (33% против 4%), выше частота стрессового недержания мочи (9,1% против 0%) [100, 101]. Выпаривание простаты диодным лазером не может быть рекомендовано в качестве стандартного лечения гиперплазии простаты.

Хирургическое лечение

с использованием тулиевого лазера Вапорезекция тулиевым лазером может быть альтернативой ТУРП при простате малых и средних размеров (1b, A). В краткосрочной и среднесрочной перспективе после выпаривания тулиевым лазером имеет место объективное и субъективное улучшение мочеиспускания (3, C). Тулиевый лазер представляется безопасным с точки зрения интраоперационных осложнений и возможностей гемостаза (3, C). С использованием тулиевого лазера могут производиться вапоризация, вапоризация, вапорэнуклеация и энуклеация аденомы простаты. К настоящему времени проведено небольшое число рандомизированных исследований по

сравнению операций с использованием тулиевого лазера с ТУРП и нет исследований по сравнению с открытой аденомэктомией [102–104]. Максимальный период наблюдения после операций составлял 18 месяцев.

Результаты тулиевой энуклеации (по параметрам IPSS, Q_{max} , объем остаточной мочи) сравнимы с таковыми после гольмиевой энуклеации. При тулиевой энуклеации отмечена сходная с гольмиевой энуклеацией продолжительность операции, при меньшей кровопотере [105].

Частота стриктур уретры после тулиевой вапорезекции составляет 1,6–1,9%, склероза шейки мочевого пузыря – 1,8%, повторных вмешательств (6–12 мес.) – 0–7,1% [102, 103, 105–107].

Простатические стенты

Простатические стенты являются альтернативой катетеризации у пациентов с противопоказаниями к оперативному лечению (3, C). При использовании стента UroLume суммарный балл IPSS снижается на 10–12,4, а Q_{max} по-

вышается на 4,2–13,1 мл/с; при установке стента MemoCath IPSS уменьшается на 11–19 баллов, Q_{max} увеличивается на 3–11 мл/с. Применение простатических стентов сопряжено с высоким риском миграции, инкрустации и усиления СНМП [108–110].

Новые хирургические методики

Интрапростатическое введение этанола. Эта экспериментальная методика может быть использована только в клинических исследованиях с участием пациентов с умеренными/выраженными СНМП (3, C). Методика позволяет достигать снижения суммарного балла IPSS на 6,7–16,5 баллов, повышения Q_{max} на 3,2–11 мл/с [111–113]. Зарегистрирована высокая частота повторных вмешательств (41% в течение 1 года наблюдения) [114]. Для проведения вмешательства требуется местная анестезия с седацией, региональная или общая анестезия. Процедура осложняется болями в промежности, симптомами накопления (до 40%), гематурии (до 40%), инфекцией и ОЗМ [111].

УРОРЕК®

Силодозин 4мг; 8мг

Учащенное мочеиспускание

Никтурия

Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря

Качество жизни

ДЛЯ ИДЕАЛЬНОГО СЧЕТА
в матче против ДГПЖ

УРОРЕК® является наиболее уроселективным альфа-блокатором. УРОРЕК® способствует облегчению симптомов ДГПЖ, повышая уровень качества жизни пациентов.

реклама

- ✓ САМЫЙ УРОСЕЛЕКТИВНЫЙ АЛЬФА-БЛОКАТОР НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ^{1,2,3}
- ✓ БОЛЕЕ ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ СИМПТОМОВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ НАИБОЛЬШЕЕ БЕСПОКОЙСТВО У ПАЦИЕНТОВ (одновременно учащенное мочеиспускание, никтурия и чувство неполного опорожнения мочевого пузыря), по сравнению с тамсулозином⁴
- ✓ ДОКАЗАННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ^{4,5}

1. Tatemichi S et al. Yakugaku Zasshi 2006; 126: 209-216
2. Schwinn DA, Roehrborn CG. Int J Urol 2008; 15: 193-199
3. Lepor H. Rev Urol 2009; 11: 59-513
4. Montorsi F. Eur Urol Suppl 2010; 9: 491-495
5. Silodosin Integrated Summary of Safety, September 2008, data on file

ООО «Русфик». Москва,
Краснопресненская набережная, 12, ЦМТ, офис 747
Тел./факс: + 7 495 258 20 06, www.rusfic.ru

Для медицинских работников и специалистов здравоохранения.



Регистрационный номер: ЛСР-005971/01-250610

 **RECORDATI**



Интрапростатическое введение ботулинического токсина. Эта экспериментальная методика также может использоваться только в клинических исследованиях при умеренных/выраженных СНМП (3, С). Метод способствует уменьшению объема простаты. Продолжительность эффекта от 3 до 30 месяцев [115]. В самом крупном рандомизированном исследовании не было определено отличий от плацебо по IPSS, QoL и Q_{max} [116–118].

Хорошо переносится [115–120]. Необходимы дополнительные исследования.

Выбор метода лечения

В заключение представим предлагаемые экспертами Европейской ассоциации урологов алгоритмы консервативного, медикаментозного (рис. 1) и оперативного лечения (рис. 2) больных с СНМП.

Оперативное лечение абсолютно показано больным с гиперплазией простаты и:

- рецидивирующей инфекцией мочевых путей;
- повторившейся после удаления катетера или рецидивирующей острой задержкой мочи;
- парадоксальной ишурией;
- устойчивой к терапии макрогоматурией;
- двусторонним уретерогидронефрозом с почечной недостаточностью (или без нее);
- камнями мочевого пузыря;
- дивертикулом мочевого пузыря больших размеров. ☺

Литература

1. Oelke M., Bachmann A., Descazeaud A. et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction // *Eur. Urol.* 2013. Vol. 64. № 1. P. 118–140.
2. Levels of Evidence / Oxford Centre for Evidence-based Medicine // www.cebm.net/index.aspx?o=1025.
3. Flanigan R.C., Reda D.J., Wasson J.H. et al. 5-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: a Department of Veterans Affairs cooperative study // *J. Urol.* 1998. Vol. 160. № 1. P. 12–16.
4. Netto N.R., de Lima M.L., Netto M.R. et al. Evaluation of patients with bladder outlet obstruction and mild international prostate symptom score followed up by watchful waiting // *Urology.* 1999. Vol. 53. № 2. P. 314–316.
5. Brown C.T., Yap T., Cromwell D.A. et al. Self management for men with lower urinary tract symptoms: a randomised controlled trial // *BMJ.* 2007. Vol. 334. № 7583. P. 25.
6. Yap T.L., Brown C., Cromwell D.A. et al. The impact of self-management of lower urinary tract symptoms on frequency-volume chart measures // *BJU Int.* 2009. Vol. 104. № 8. P. 1104–1108.
7. Djavan B., Chapple C., Milani S. et al. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia // *Urology.* 2004. Vol. 64. № 6. P. 1081–1088.
8. Michel M.C., Mehlburger L., Bressel H.U. et al. Comparison of tamsulosin efficacy in subgroups of patients with lower urinary tract symptoms // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 1998. Vol. 1. № 6. P. 332–335.
9. Roehrborn C.G. Three months' treatment with the alpha1-blocker alfuzosin does not affect total or transition zone volume of the prostate // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2006. Vol. 9. № 2. P. 121–125.
10. Roehrborn C.G., Siami P., Barkin J. et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study // *J. Urol.* 2008. Vol. 179. № 2. P. 616–621.
11. Roehrborn C.G., Siami P., Barkin J. et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT Study // *Eur. Urol.* 2010. Vol. 57. № 1. P. 123–131.
12. McConnell J.D., Roehrborn C.G., Bautista O.M. et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. № 25. P. 2387–2398.
13. Barendrecht M.M., Koopmans R.P., de la Rosette J.J. et al. Treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: the cardiovascular system // *BJU Int.* 2005. Vol. 95. Suppl. 4. P. 19–28.
14. Chang D.F., Campbell J.R. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin // *J. Cataract. Refract. Surg.* 2005. Vol. 31. № 4. P. 664–673.
15. van Dijk M.M., de la Rosette J.J., Michel M.C. Effects of alpha(1)-adrenoceptor antagonists on male sexual function // *Drugs.* 2006. Vol. 66. № 3. P. 287–301.
16. Roehrborn C.G., Kaplan S.A., Lepor H. et al. Symptomatic and urodynamic responses in patients with reduced or no seminal emission during silodosin treatment for LUTS and BPH // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2011. Vol. 14. № 2. P. 143–148.
17. Rittmaster R.S., Norman R.W., Thomas L.N. et al. Evidence for atrophy and apoptosis in the prostates of men given finasteride // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996. Vol. 81. № 2. P. 814–819.
18. Naslund M.J., Miner M. A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate // *Clin. Ther.* 2007. Vol. 29. № 1. P. 17–25.
19. Nickel J.C., Gilling P., Tammela T.L. et al. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS) // *BJU Int.* 2011. Vol. 108. № 3. P. 388–394.
20. Roehrborn C.G., Boyle P., Nickel J.C. et al. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia // *Urology.* 2002. Vol. 60. № 3. P. 434–441.



21. Roehrborn C.G. BPH progression: concept and key learning from MTOPS, ALTESS, COMBAT, and ALF-ONE // *BJU Int.* 2008. Vol. 101. Suppl. 3. P. 17–21.
22. McConnell J.D., Bruskewitz R., Walsh P. et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 338. № 9. P. 557–563.
23. Andersen J.T., Nickel J.C., Marshall V.R. et al. Finasteride significantly reduces acute urinary retention and need for surgery in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia // *Urology.* 1997. Vol. 49. № 6. P. 839–845.
24. Roehrborn C.G., Boyle P., Nickel J.C. et al. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia // *Urology.* 2002. Vol. 60. № 3. P. 434–441.
25. Roehrborn C.G., Lukkarinen O., Mark S. et al. Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride: results of 4-year studies // *BJU Int.* 2005. Vol. 96. № 4. P. 572–577.
26. Kaplan S.A., Roehrborn C.G., Rovner E.S. et al. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder // *JAMA.* 2006. Vol. 296. № 19. P. 2319–2328.
27. Roehrborn C.G., Kaplan S.A., Kraus S.R. et al. Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB // *Urology.* 2008. Vol. 72. № 5. P. 1061–1067.
28. Abrams P., Kaplan S., de Koning Gans H.J. et al. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction // *J. Urol.* 2006. Vol. 175. № 3. Pt. 1. P. 999–1004.
29. Gacci M., Corona G., Salvi M. et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with alpha-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia // *Eur. Urol.* 2012. Vol. 61. № 5. P. 994–1003.
30. Porst H., McVary K.T., Montorsi F. et al. Effects of once-daily tadalafil on erectile function in men with erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia [published correction appears in *Eur. Urol.* 2011. Vol. 59. P. 1082] // *Eur. Urol.* 2009. Vol. 56. № 4. P. 727–736.
31. Oelke M., Giuliano F., Mirone V. et al. Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial // *Eur. Urol.* 2012. Vol. 61. № 5. P. 917–925.
32. Habib F.K., Wyllie M.G. Not all brands are created equal: a comparison of selected compounds of different brands of Serenoa repens extract // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2004. Vol. 7. № 3. P. 195–200.
33. Wilt T., Ishani A., Mac Donald R. et al. Pygeum africanum for benign prostatic hyperplasia // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002. Vol. 1. CD001044.
34. Wilt T., Mac Donald R., Ishani A. et al. Cernilton for benign prostatic hyperplasia // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000. Vol. 2. CD001042.
35. Tacklind J., Mac Donald R., Rutks I. et al. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Vol. 12. CD001423.
36. Mattiasson A., Abrams P., van Kerrebroeck P. et al. Efficacy of desmopressin in the treatment of nocturia: a double-blind placebo-controlled study in men // *BJU Int.* 2002. Vol. 89. № 9. P. 855–862.
37. Van Kerrebroeck P., Rezapour M., Cortesse A. et al. Desmopressin in the treatment of nocturia: a double-blind, placebo-controlled study // *Eur. Urol.* 2007. Vol. 52. № 1. P. 221–229.
38. Lose G., Mattiasson A., Walter S. et al. Clinical experiences with desmopressin for long-term treatment of nocturia // *J. Urol.* 2004. Vol. 172. № 3. P. 1021–1025.
39. Cornu J.N., Abrams P., Chapple C.R. et al. A contemporary assessment of nocturia: definition, epidemiology, pathophysiology, and management. A systematic review and meta-analysis // *Eur. Urol.* 2012. Vol. 62. № 5. P. 877–890.
40. Rembratt A., Riis A., Norgaard J.P. Desmopressin treatment in nocturia: an analysis of risk factors for hyponatremia // *Neurourol. Urodyn.* 2006. Vol. 25. № 2. P. 105–109.
41. Weatherall M. The risk of hyponatremia in older adults using desmopressin for nocturia: a systematic review and meta-analysis // *Neurourol. Urodyn.* 2004. Vol. 23. № 4. P. 302–305.
42. MacDiarmid S.A., Peters K.M., Chen A. et al. Efficacy and safety of extended-release oxybutynin in combination with tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in men: randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Mayo Clin. Proc.* 2008. Vol. 83. № 9. P. 1002–1010.
43. Yokoyama T., Uematsu K., Watanabe T. et al. Naftopidil and propiverine hydrochloride for treatment of male lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia and concomitant overactive bladder: a prospective randomized controlled study // *Scand J. Urol. Nephrol.* 2009. Vol. 43. № 4. P. 307–314.
44. Lee K.S., Choo M.S., Kim D.Y. et al. Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder and coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study // *J. Urol.* 2005. Vol. 174. № 4. Pt. 1. P. 1334–1338.
45. Kaplan S.A., McCammon K., Fincher R. et al. Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy to alpha-blocker treated men with residual urgency and frequency // *J. Urol.* 2009. Vol. 182. № 6. P. 2825–2830.
46. Chapple C., Herschorn S., Abrams P. et al. Tolterodine treatment improves storage symptoms suggestive of overactive bladder in men treated with alpha-blockers // *Eur. Urol.* 2009. Vol. 56. № 3. P. 534–543.
47. Kaplan S.A., Roehrborn C.G., Rovner E.S. et al. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial // *JAMA.* 2006. Vol. 296. № 19. P. 2319–2328.



48. Kaplan S.A., Roehrborn C.G., Abrams P. et al. Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men: a systematic review // *Int. J. Clin. Pract.* 2011. Vol. 65. № 4. P. 487–507.
49. Athanasopoulos A., Chapple C., Fowler C. et al. The role of antimuscarinics in the management of men with symptoms of overactive bladder associated with concomitant bladder outlet obstruction: an update // *Eur. Urol.* 2011. Vol. 60. № 1. P. 94–105.
50. Kaplan S.A., He W., Koltun W.D. et al. Solifenacin plus tamsulosin combination treatment in men with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction: a randomized controlled trial // *Eur. Urol.* 2013. Vol. 63. № 1. P. 158–165.
51. Ahyai S.A., Gilling P., Kaplan S.A. et al. Meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement // *Eur. Urol.* 2010. Vol. 58. № 3. P. 384–397.
52. Thomas A.W., Cannon A., Bartlett E. et al. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: minimum 10-year urodynamic follow up of transurethral resection of prostate for bladder outlet obstruction // *J. Urol.* 2005. Vol. 174. № 5. P. 1887–1891.
53. Lourenco T., Shaw M., Fraser C. et al. The clinical effectiveness of transurethral incision of the prostate: a systematic review of randomised controlled trials // *World J. Urol.* 2010. Vol. 28. № 1. P. 23–32.
54. Madersbacher S., Marberger M. Is transurethral resection of the prostate still justified? // *BJU. Urol.* 1999. Vol. 83. № 3. P. 227–237.
55. Rassweiler J., Schulze M., Stock C. et al. Bipolar transurethral resection of the prostate: technical modifications and early clinical experience // *Minim. Invasive Ther. Allied Technol.* 2007. Vol. 16. № 1. P. 11–21.
56. Mamoulakis C., Ubbink D.T., de la Rosette J.J. Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Eur. Urol.* 2009. Vol. 56. № 5. P. 798–809.
57. Burke N., Whelan J.P., Goeree L. et al. Systematic review and meta-analysis of transurethral resection of the prostate versus minimally invasive procedures for the treatment of benign prostatic obstruction // *Urology.* 2010. Vol. 75. № 5. P. 1015–1022.
58. Mamoulakis C., de la Rosette J., Omar M.I. et al. Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic obstruction // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Vol. 2. CD009629.
59. Mamoulakis C., Skolarikos A., Schulze M. et al. Results from an international multicentre double-blind randomized controlled trial on the perioperative efficacy and safety of bipolar vs monopolar transurethral resection of the prostate // *BJU Int.* 2012. Vol. 109. № 2. P. 240–248.
60. Mamoulakis C., Schulze M., Skolarikos A. et al. Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate: evaluation of the impact on overall sexual function in an international randomized controlled trial setting // *BJU Int.* 2013. Vol. 112. № 1. P. 109–120.
61. Autorino R., Damiano R., Di Lorenzo G. et al. Four-year outcome of a prospective randomised trial comparing bipolar plasmakinetic and monopolar transurethral resection of the prostate // *Eur. Urol.* 2009. Vol. 55. № 4. P. 922–929.
62. Chen Q., Zhang L., Fan Q.L. et al. Bipolar transurethral resection in saline vs traditional monopolar resection of the prostate: results of a randomized trial with a 2-year follow-up // *BJU Int.* 2010. Vol. 106. № 9. P. 1339–1343.
63. Michielsen D.P., Coomans D. Urethral strictures and bipolar transurethral resection in saline of the prostate: fact or fiction? // *J. Endourol.* 2010. Vol. 24. № 8. P. 1333–1337.
64. Fagerstrom T., Nyman C.R., Hahn R.G. Complications and clinical outcome 18 months after bipolar and monopolar transurethral resection of the prostate // *J. Endourol.* 2011. Vol. 25. P. 1043–1049.
65. Geavlete B., Georgescu D., Multescu R. et al. Bipolar plasma vaporization vs monopolar and bipolar TURP: a prospective, randomized, long-term comparison // *Urology.* 2011. Vol. 78. № 4. P. 930–935.
66. Xie C.Y., Zhu G.B., Wang X.H. et al. Five-year follow-up results of a randomized controlled trial comparing bipolar plasmakinetic and monopolar transurethral resection of the prostate // *Yonsei Med. J.* 2012. Vol. 53. № 4. P. 734–741.
67. Kuntz R.M., Lehrich K., Ahyai S.A. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates greater than 100 grams: 5-year follow-up results of a randomised clinical trial // *Eur. Urol.* 2008. Vol. 53. № 1. P. 160–166.
68. Naspro R., Suardi N., Salonia A. et al. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates > 70 g: 24-month follow-up // *Eur. Urol.* 2006. Vol. 50. № 3. P. 563–568.
69. Varkarakis I., Kyriakakis Z., Delis A. et al. Long-term results of open transvesical prostatectomy from a contemporary series of patients // *Urology.* 2004. Vol. 64. № 2. P. 306–310.
70. Mattiasson A., Wagrell L., Schelin S. et al. Five-year follow-up of feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH: a prospective randomized multicenter study // *Urology.* 2007. Vol. 69. № 1. P. 91–96.
71. Hoffman R.M., Monga M., Elliott S.P. et al. Microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. № 9. CD004135.
72. D'Ancona F.C., van der Bij A.K., Francisca E.A. et al. Results of high energy transurethral microwave thermotherapy in patients categorized according to the American Society of Anaesthesiologists operative risk classification // *Urology.* 1999. Vol. 53. № 2. P. 322–328.
73. D'Ancona F.C., Francisca E.A., Hendriks J.C. et al. High energy transurethral thermotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: criteria to predict treatment outcome // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 1999. Vol. 2. № 2. P. 98–105.
74. Boyle P., Robertson C., Vaughan E.D. et al. A meta-analysis of trials of transurethral needle ablation for treating symptomatic benign prostatic obstruction // *BJU Int.* 2004. Vol. 94. № 1. P. 83–88.



75. Bouza C., Lopez T., Magro A. et al. Systematic review and meta-analysis of transurethral needle ablation in symptomatic benign prostatic hyperplasia // BMC Urol. 2006. Vol. 6. P. 14.
76. Chapple C.R., Issa M.M., Woo H. Transurethral needle ablation (TUNA). A critical review of radiofrequency thermal therapy in the management of benign prostatic hyperplasia // Eur. Urol. 1999. Vol. 35. № 2. P. 119–128.
77. Schatzl G., Madersbacher S., Lang T. et al. The early postoperative morbidity of transurethral resection of the prostate and of four minimally invasive treatment alternatives // J. Urol. 1997. Vol. 158. № 1. P. 105–110.
78. Lourenco T., Pickard R., Vale L. et al. Alternative approaches to endoscopic ablation for benign enlargement of the prostate: systematic review of randomised controlled trials // BMJ. 2008. Vol. 337. P. a449.
79. Tan A., Liao C., Mo Z. et al. Meta-analysis of holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate for symptomatic prostatic obstruction // Br. J. Surg. 2007. Vol. 94. № 10. P. 1201–1208.
80. Yin L., Teng J., Huang C.J. et al. Holmium laser enucleation of the prostate versus transurethral resection of the prostate: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // J. Endourol. 2013. Vol. 27. № 5. P. 604–611.
81. Kuntz R.M. Current role of lasers in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH) // Eur. Urol. 2006. Vol. 49. № 6. P. 961–969.
82. Elzayat E., Habib E., Elhilali M. Holmium laser enucleation of the prostate in patients on anticoagulant therapy or with bleeding disorders // J. Urol. 2006. Vol. 175. № 4. P. 1428–1432.
83. Brunken C., Seitz C., Tauber S. et al. Transurethral GreenLight laser enucleation of the prostate: a feasibility study // J. Endourol. 2011. Vol. 25. № 7. P. 1199–1201.
84. Ruszat R., Wyler S., Seifert H.H. et al. Photoselective vaporization of the prostate: subgroup analysis of men with refractory urinary retention // Eur. Urol. 2006. Vol. 50. № 5. P. 1040–1049.
85. Reich O., Bachmann A., Siebels M. et al. High power (80W) potassium-titanyl-phosphate laser vaporization of the prostate in 66 high risk patients // J. Urol. 2005. Vol. 173. № 1. P. 158–160.
86. Ruszat R., Wyler S., Forster T. et al. Safety and effectiveness of photoselective vaporization of the prostate (PVP) in patients on ongoing oral anticoagulation // Eur. Urol. 2007. Vol. 51. № 4. P. 1031–1038.
87. Rajbabu K., Chandrasekara S.K., Barber N.J. et al. Photoselective vaporization of the prostate with the potassium-titanyl-phosphate laser in men with prostates of >100 mL // BJU Int. 2007. Vol. 100. № 3. P. 593–598.
88. Chung D.E., Wysock J.S., Lee R.K. et al. Outcomes and complications after 532 nm laser prostatectomy in anticoagulated patients with benign prostatic hyperplasia // J. Urol. 2011. Vol. 186. № 3. P. 977–981.
89. Woo H., Reich O., Bachmann A. et al. Outcome of GreenLight HPS 120-W laser therapy in specific patient populations: those in retention, on anticoagulants, and with large prostates (≥ 80 ml) // Eur. Urol. Suppl. 2008. Vol. 7. № 4. P. 378–383.
90. Thangasamy I.A., Chalasani V., Bachmann A. et al. Photoselective vaporisation of the prostate using 80-W and 120-W laser versus transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia: a systematic review with meta-analysis from 2002 to 2012 // Eur. Urol. 2012. Vol. 62. № 2. P. 315–323.
91. Bouchier-Hayes D.M., van Appledorn S., Bugeja P. et al. A randomized trial of photoselective vaporization of the prostate using the 80-W potassium-titanyl-phosphate laser vs transurethral prostatectomy, with 1-year follow up // BJU Int. 2010. Vol. 105. № 7. P. 964–969.
92. Capitán C., Blázquez C., Martín M.D. et al. GreenLight HPS 120-W laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial with 2-year follow-up // Eur. Urol. 2011. Vol. 60. № 4. P. 734–739.
93. Skolarikos A., Alivizatos G., Chalikopoulos D. et al. 80W PVP versus TURP: results of a randomized prospective study at 12 months of follow-up // J. Urol. 2008. Vol. 179. № 4. P. 628.
94. Hai M.A. Photoselective vaporization of prostate: five-year outcomes entire clinic patient population // Urology. 2009. Vol. 73. № 4. P. 807–810.
95. Ruszat R., Seitz M., Wyler S.F. et al. GreenLight laser vaporisation of the prostate: single-center experience and long-term results after 500 procedures // Eur. Urol. 2008. Vol. 54. № 4. P. 893–901.
96. Al-Ansari A., Younes N., Sampige V.P. et al. GreenLight HPS 120-W laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial with midterm follow-up // Eur. Urol. 2010. Vol. 58. № 3. P. 349–355.
97. Pereira-Correia J.A., de Moraes Sousa K.D., Santos J.B. et al. GreenLight HPSTM 120-W laser vaporization vs transurethral resection of the prostate (<60 mL): a 2-year randomized double-blind prospective urodynamic investigation // BJU Int. 2012. Vol. 110. № 8. P. 1184–1189.
98. Bachmann A., Muir G.H., Collins E.J. et al. 180-W XPS GreenLight laser therapy for benign prostate hyperplasia: early safety, efficacy, and perioperative outcome after 201 procedures // Eur. Urol. 2012. Vol. 61. № 3. P. 600–607.
99. Lusuardi L., Myatt A., Sieberer M. et al. Safety and efficacy of eraser laser enucleation of the prostate: preliminary report // J. Urol. 2011. Vol. 186. № 5. P. 1967–1971.
100. Ruszat R., Seitz M., Wyler S.F. et al. Prospective single-centre comparison of 120-W diode-pumped solid-state high-intensity system laser vaporization of the prostate and 200-W high-intensity diode-laser ablation of the prostate for treating benign prostatic hyperplasia // BJU Int. 2009. Vol. 104. № 6. P. 820–825.
101. Chiang P.H., Chen C.H., Kang C.H. et al. GreenLight HPS laser 120-W versus diode laser 200-W vaporization of the prostate: comparative clinical experience // Lasers Surg. Med. 2010. Vol. 42. № 7. P. 624–629.
102. Xia S.J., Zhuo J., Sun X.W. et al. Thulium laser versus standard transurethral resection of the prostate: a randomized prospective trial // Eur. Urol. 2008. Vol. 53. № 2. P. 382–390.

Урология



103. Fu W.J., Zhang X., Yang Y. et al. Comparison of 2-microm continuous wave laser vaporessection of the prostate and transurethral resection of the prostate: a prospective nonrandomized trial with 1-year follow-up // *Urology*. 2010. Vol. 75. № 1. P. 194–199.
104. Peng B., Wang G.-C., Zheng J.-H. et al. A comparative study of thulium laser resection of the prostate and bipolar transurethral plasma kinetic prostatectomy for treating benign prostatic hyperplasia // *BJU Int*. 2013. Vol. 111. № 4. P. 633–637.
105. Zhang F., Shao Q., Herrmann T.R. et al. Thulium laser versus holmium laser transurethral enucleation of the prostate: 18-month follow-up data of a single center // *Urology*. 2012. Vol. 79. № 4. P. 869–874.
106. Szlauer R., Gotschl R., Razmaria A. et al. Endoscopic vaporessection of the prostate using the continuous-wave 2-microm thulium laser: outcome and demonstration of the surgical technique // *Eur. Urol*. 2009. Vol. 55. № 2. P. 368–375.
107. Bach T., Netsch C., Haecker A. et al. Thulium: YAG laser enucleation (VapoEnucleation) of the prostate: safety and durability during intermediate-term follow-up // *World J. Urol*. 2010. Vol. 28. № 1. P. 39–43.
108. Armitage J.N., Cathcart P.J., Rashidian A. et al. Epithelializing stent for benign prostatic hyperplasia: a systematic review of the literature // *J. Urol*. 2007. Vol. 177. № 5. P. 1619–1624.
109. Armitage J.N., Rashidian A., Cathcart P.J. et al. The thermo-expandable metallic stent for managing benign prostatic hyperplasia: a systematic review // *BJU Int*. 2006. Vol. 98. № 4. P. 806–810.
110. Vanderbrink B.A., Rastinehad A.R., Badlani G.H. Prostatic stents for the treatment of benign prostatic hyperplasia // *Curr. Opin. Urol*. 2007. Vol. 17. № 1. P. 1–6.
111. Grise P., Plante M., Palmer J. et al. Evaluation of the transurethral ethanol ablation of the prostate (TEAP) for symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH): a European multi-center evaluation // *Eur. Urol*. 2004. Vol. 46. № 4. P. 496–501.
112. Magno C., Mucciardi G., Gali A. et al. Transurethral ethanol ablation of the prostate (TEAP): an effective minimally invasive treatment alternative to traditional surgery for symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH) in high-risk comorbidity patients // *Int. Urol. Nephrol*. 2008. Vol. 40. № 4. P. 941–946.
113. El-Husseiny T., Buchholz N. Transurethral ethanol ablation of the prostate for symptomatic benign prostatic hyperplasia: long-term follow-up // *J. Endourol*. 2011. Vol. 25. № 3. P. 477–480.
114. Goya N., Ishikawa N., Ito F. et al. Transurethral ethanol injection therapy for prostatic hyperplasia: 3-year results // *J. Urol*. 2004. Vol. 172. № 3. P. 1017–1020.
115. Marchal C., Perez J.E., Herrera B. et al. The use of botulinum toxin in benign prostatic hyperplasia // *Neurourol. Urodyn*. 2012. Vol. 31. № 1. P. 86–92.
116. Crawford E.D., Hirst K., Kusek J.W. et al. Effects of 100 and 300 units of onabotulinum toxin A on lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia: a phase II randomized clinical trial // *J. Urol*. 2011. Vol. 186. № 3. P. 965–970.
117. Arnouk R., Suzuki Bellucci C.H., Stull R.B. et al. Botulinum neurotoxin type A for the treatment of benign prostatic hyperplasia: randomized study comparing two doses // *Scientific World Journal*. 2012. Vol. 2012. ID 463574.
118. Marberger M., Chartier-Kastler E., Egerdie B. et al. A randomized double-blind placebo-controlled phase 2 dose-ranging study of onabotulinumtoxin A in men with benign prostatic hyperplasia // *Eur. Urol*. 2013. Vol. 63. № 3. P. 496–503.
119. Oeconomou A., Madersbacher H., Kiss G. et al. Is botulinum neurotoxin type A (BoNT-A) a novel therapy for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic enlargement? A review of the literature // *Eur. Urol*. 2008. Vol. 54. № 4. P. 765–775.
120. Silva J., Pinto R., Carvalho T. et al. Intraprostatic botulinum toxin type A administration: evaluation of the effects on sexual function // *BJU Int*. 2011. Vol. 107. № 12. P. 1950–1954.

Overview of novel EAU clinical recommendations on treatment and maintenance of patients with non-neurogenic lower urinary tract symptoms and benign prostatic obstruction

K.L. Lokshin

Clinical Hospital "Lapino", Department of Urology

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

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

First russified overview of clinical recommendations prepared by expert board of European Association of Urology in 2013 is presented that analyzes treatment and maintenance of non-neurogenic lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. These recommendations were designed according to principles of evidence based medicine and describe issues of dynamic follow-up as well as medicated and surgical treatment for such patients.

Key words: prostate, benign prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms, European Association of Urology, clinical recommendations, dynamic follow-up, medicated treatment, surgical treatment

**Календарный план мероприятий непрерывного повышения
квалификации медицинских работников на первое полугодие 2014 года
Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации**

5 февраля	<p>«Генитальные инфекции и патология шейки матки: клиника, диагностика, лечение»</p> <p>Председатель и научный руководитель: профессор В.Н. Прилепская, заместитель директора по научной работе, руководитель научно-поликлинического отделения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России</p> <p>Место проведения: здание Правительства Москвы (Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9)</p>
14 февраля	<p>Первая Российская научно-практическая конференция «Клиническая сомнология»</p> <p>Организаторы: Межрегиональная общественная организация «Ассоциация сомнологов», ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ</p> <p>Президент конференции: профессор Р.В. Бузунов, президент Межрегиональной общественной организации «Ассоциация сомнологов», заведующий отделением медицины сна ФГБУ «Клинический санаторий “Барвиха”» УД Президента РФ, кафедра медицинской реабилитации, лечебной физкультуры, физиотерапии и курортологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ</p> <p>Научно-консультативный совет: В.Н. Абросимов, В.Ф. Казаков, С.В. Клеменков, А.Н. Куликов, А.Ю. Литвин, О.В. Лышова, А.М. Найдич, В.Э. Олейников, И.Е. Чазова</p> <p>Место проведения: Центральный дом ученых РАН (Москва, ул. Пречистенка, д. 16)</p>
25 февраля	<p>III Научно-практическая конференция по иммунологии «Аутоиммунные и инфекционные заболевания»</p> <p>Председатель и научный руководитель: профессор Ю.П. Резников, главный внештатный специалист по клинической иммунологии Главного медицинского управления УД Президента РФ, научный руководитель по иммунологии ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ</p> <p>Место проведения: здание Правительства Москвы (Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9)</p>
12 марта	<p>XVII Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы неврологии в современном мире»</p> <p>Председатель и научный руководитель: профессор В.И. Шмырев, главный невролог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой неврологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ</p> <p>Место проведения: Центральный дом ученых РАН (Москва, ул. Пречистенка, д. 16)</p>
21 марта	<p>XIX Научно-практическая конференция «Фармакотерапия болезней уха, горла, носа с позиций доказательной медицины»</p> <p>Председатели и научные руководители: профессор А.С. Лопатин, научный руководитель по оториноларингологии ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ, президент Российского общества ринологов; профессор В.С. Козлов, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ; чл.-корр. РАМН Г.З. Пискунов, главный специалист по оториноларингологии ГМУ УД Президента РФ</p> <p>Место проведения: здание Правительства Москвы (Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9)</p>
2–5 апреля	<p>III Российский мастер-класс с международным участием «Современная функциональная ринопластика»</p> <p>Председатель и научный руководитель: профессор А.С. Лопатин, научный руководитель по оториноларингологии ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ, президент Российского общества ринологов</p> <p>Место проведения: ФГБУ «Клиническая больница № 1» УД Президента РФ (Вольнская)</p>
24 апреля	<p>XV Юбилейная научно-практическая конференция «Фармакотерапия аллергических заболеваний с позиций доказательной медицины»</p> <p>Председатель и научный руководитель: профессор Л.А. Горячкина, главный аллерголог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующая кафедрой клинической аллергологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России</p> <p>Место проведения: Центральный дом ученых РАН (Москва, ул. Пречистенка, д. 16)</p>
20 мая	<p>VI научно-практическая конференция по офтальмологии</p> <p>Председатели и научные руководители: академик РАМН С.Э. Аветисов, главный офтальмолог Главного медицинского управления УД Президента РФ, директор ФГБУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней» РАМН; профессор В.П. Еричев, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней» РАМН; профессор И.Э. Иошин, заведующий отделением офтальмологии ФГБУ «Клиническая больница» УД Президента РФ</p> <p>Место проведения: здание Правительства Москвы (Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9)</p>

**Адреса проведения мероприятий
уточнять на сайте или по указанным телефонам**

Организационная поддержка:
Информационно-выставочная компания **ООО «МедЗнания»**
Тел.: +7(495) **614-40-61, 614-43-63**, e-mail: **medicinet@mail.ru**
Подробная информация о конференции на **www.medq.ru**



¹ Альфа Институт биомедицинских наук, Афины, Греция

² Больница им. Анри Дюнана, Афины, Греция

³ Школа медицины при Университете Тафтса, медицинский факультет, Бостон, США

Фосфомицин в лечении мультирезистентной энтеробактериальной инфекции, в том числе продуцирующей бета-лактамазы расширенного спектра: систематический обзор*

М. Фалагас^{1, 2, 3}, А. Касторис¹, А. Капаскелис^{1, 2}, Д. Карагеоргопулос¹

Адрес для переписки: Matthew Falagas, m.falagas@aibs.gr

Рост антибактериальной резистентности энтеробактерий ограничивает выбор достоверно эффективных антибиотиков. Была проведена оценка данных использования фосфомицина в качестве препарата выбора при лечении инфекционных заболеваний, вызванных представителями семейства *Enterobacteriaceae* с повышенной резистентностью к антимикробным агентам, включая производящих бета-лактамазы расширенного спектра (БРЛС). Были отобраны и проанализированы 17 исследований антибактериальной восприимчивости, включавших в себя в общей сложности 5057 клинических изолятов энтеробактерий с повышенной резистентностью к антибактериальным препаратам (4448 – БРЛС-продуцирующие). В 11 из 17 исследований было установлено, что 90% изолятов чувствительны к фосфомицину. При использовании в качестве предварительной минимальной ингибирующей концентрации показателя ≤ 64 мг/л 1604 (96,8%) из 1657 БРЛС-продуцирующих изолятов *Escherichia coli* были чувствительны к фосфомицину. Аналогично 608 (81,3%) из 748 БРЛС-продуцирующих изолятов *Klebsiella pneumoniae* были чувствительны к фосфомицину. В двух клинических исследованиях пероральное применение фосфомицина трометамола было эффективным в лечении осложненных или неосложненных инфекций нижних мочевых путей, вызванных БРЛС-продуцирующими *Escherichia coli*, в общей сложности у 75 (93,8%) из 80 наблюдаемых пациентов. Предварительные клинические данные свидетельствуют в пользу применения фосфомицина в лечении инфекций мочевых путей, вызванных подобными патогенами, тем не менее необходимо проведение дальнейших исследований.

Ключевые слова: инфекции мочевых путей, антимикробные препараты, резистентность, энтеробактерии, бета-лактамазы расширенного спектра, фосфомицин

Введение

Рост антибактериальной резистентности энтеробактерий ограничивает выбор достоверно эффективных антибиотиков [1–3]. Особое значение для общественного здравоохранения имеет распространение агентов, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БРЛС), как среди негоспитальных, так и среди госпитальных штаммов энтеробактерий [4–5]. Активность данного фермента обуславливает резистентность к цефалоспорином третьего и четвертого поколений и монобактамам, а также часто связана с резистентностью к другим антибиотикам: фторхинолонам, ко-тримоксазолу, тетрациклину и аминогликозидам [6]. С возрастающей частотой среди изолятов *Enterobacteriaceae* также выявляются другие типы бета-лактамаз, такие как AmpC бета-лактамазы, сериновые карбапенемазы или металло-бета-лактамазы, которые ответственны за резистентность к цефалоспорином широкого спектра или даже карбапенемам [7]. Несмотря на это, в течение последних нескольких лет отмечено уменьшение количества используемых в клинической практике антибактериальных препаратов со значительной антибактериальной активностью против изолятов энтеробактерий, устойчивых к широко применяемым препаратам.

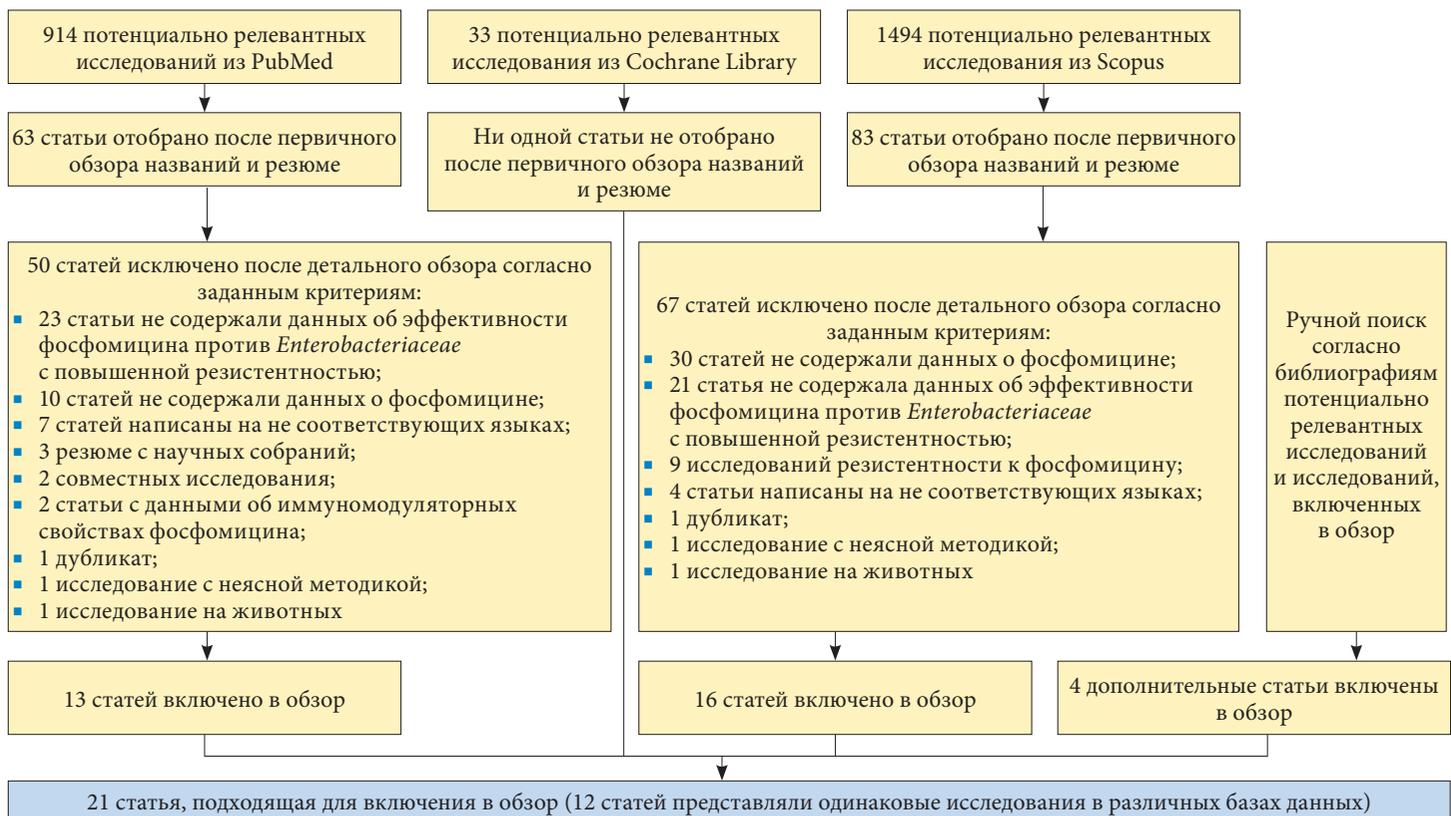


Рисунок. Схема отбора исследований и статей для включения в обзор

Тигециклин, первый представленный на рынке антибиотик класса глицилциклинов, является одним из исключений, прежде всего из-за его активности в отношении *Escherichia coli*, а также *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующих БЛРС или имеющих полирезистентный фенотип [8]. Вместе с тем пример полимиксинов демонстрирует, что более ранние препараты, не используемые в рутинной клинической практике, сохранили активность против мультирезистентных в иных случаях изолятов [9, 10].

Фосфомицин, известный уже на протяжении четырех десятилетий, имеет уникальный механизм антимикробного воздействия, включающий в себя ингибирование УДФ-N-ацетилглюкозамин-эндопептидазы (MurA), фермента, который катализирует первый этап внутриклеточного синтеза клеточной стенки [11]. Фосфомицин обладает широким

спектром антибактериального воздействия, включая также грамположительные и грамотрицательные аэробные бактерии [12–15].

Методы

Отбор исследований

Произведен систематический обзор публикаций, касающихся изолятов энтеробактерий с повышенной резистентностью и чувствительностью к фосфомицину, а также клинической эффективности использования фосфомицина при инфекциях, вызванных данными патогенами. В рамках данного обзора под повышенной резистентностью подразумевалась мультирезистентность (согласно определению внутри каждого отдельного исследования), устойчивость к карбапенемам или продукция БЛРС, AmpC бета-лактамаз, сериновых карбапенемаз или металло-бета-лактамаз. Поиск производился до января 2009 г., включая библиографию избран-

ных исследований, в следующих базах данных: PubMed, Scopus, Central (Кокрановский центральный регистр контролируемых исследований).

Стратегия поиска заключалась в комбинации термина «фосфомицин» (fosfomycin, phosphomycin или phosphonomycin) с другими терминами, касающимися антибактериальной устойчивости («лекарственная резистентность», «бета-лактамазы», «бета-лактамазы расширенного спектра», «БЛРС», «СТХ-М», «AmpC», «резистентность к карбапенемам», «металло-бета-лактамазы» или «М-бета-Л»), или терминами, касающимися соответствующих бактерий («Enterobacteriaceae», «Escherichia», «Klebsiella», «Proteus», «Enterobacter», «Morganella», «Salmonella» или «Shigella»). Были исключены публикации, написанные на языках кроме английского, испанского, французского, немецкого, итальянского и греческого,

* Статья опубликована в Lancet Infect. Dis. 2010. Vol. 10. № 1. P. 43–50.

Таблица 1. Микробиологические исследования активности фосфомицина в отношении *Enterobacteriaceae* с повышенной резистентностью к антибиотикам*

Авторы и дата публикации	Страна, период исследования, метод определения чувствительности	Изоляты с повышенной резистентностью	Происхождение изолятов (количество)	Пороговое значение МИК фосфомицина	Чувствительные изоляты
V. Prakash и соавт., 2009 [19]	США. 2002–2008. Разведение в агаре	57 БЛРС-продуцирующих <i>Enterobacteriaceae</i> , в основном <i>Escherichia coli</i> (46 СТХ-М-, 11 SHV- или TEM-10-продуцирующих)	Изоляты из мочи	CLSI	42 из 46, 91,3% (СТХ-М: МИК ₅₀ 0,5 мг/л, МИК ₉₀ 64 мг/л); 11 из 11, 100% (SHV или TEM-10: МИК ₅₀ 4 мг/л; МИК ₉₀ 8 мг/л)
A. Andreu и соавт., 2008 [20]	Испания. Февраль – июнь 2006. Автоматическая микродилюция питательного бульона или диффузия дисков	105 БЛРС-продуцирующих <i>Escherichia coli</i>	Негоспитальная неосложненная или осложненная инфекция нижних мочевых путей	CLSI	103 из 105, 98%
H. Pullukcu и соавт., 2008 [21]	Турция. Январь – декабрь 2005. Диффузия дисков	344 БЛРС-продуцирующих <i>Escherichia coli</i>	Нозокомиальная (241) и внебольничная (103) инфекция мочевых путей	CLSI	231 из 241, 95,9% (нозокомиальная); 101 из 103, 98,1% (внебольничная)
M.E. Falagas и соавт., 2008 [22]	Греция. 2006–2007. Разведение агара	30 как БЛРС, так и МБЛ-продуцирующих <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Из любой локализации, изоляты собирались в стационаре третьего уровня	CLSI	30 из 30, 100% (уровень МИК 8–64 мг/л; МИК ₅₀ 16 мг/л; МИК ₉₀ 32 мг/л)
M.J. Goyanes и соавт., 2007 [23]	Испания. 2004–2006. Автоматизированная система микроразведения	1449 БЛРС- и 499 AmpC-продуцирующих <i>Enterobacteriaceae</i> ¹	Изоляты из мочи, полученные в стационаре	CLSI	1304 из 1449, 90% (БЛРС); 254 из 499, 51% (AmpC)
P.L. Ho и соавт., 2007 [24]	Гонконг. 2004–2005. Диффузия дисков	157 полирезистентных <i>Escherichia coli</i> (резистентность к ампициллину, ципрофлоксацину и ко-тримоксазолу), 89 БЛРС-продуцирующих <i>Escherichia coli</i> с СТХ-М фенотипом ²	Изоляты из мочи амбулаторных пациенток	CLSI	156 из 157, 99,4% (полирезистентная); 88 из 89, 98,9% (БЛРС) ⁴
K.S. Ko и соавт., 2007 [25]	Корея. Май – сентябрь 2005. Разведение в агаре	24 БЛРС-продуцирующих <i>Escherichia coli</i> (14 TEM- и СТХ-М-, 7 СТХ-М-, 1 SHV-, 1 TEM-, 1 SHV- и 1 СТХ-М-продуцирующая)	Изоляты из мочи (22) и крови (2) стационарных пациентов	CLSI	24 из 24, 100% (МИК ₉₀ 32 мг/л)
M. de Cueto и соавт., 2006 [18]	Испания. 1995–2001. Разведение агара	290 БЛРС-продуцирующих <i>Escherichia coli</i> , 138 БЛРС-продуцирующих <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Изоляты собирались в различных клиниках (148 от амбулаторных пациентов с внебольничной инфекцией, включая 75 женщин с неосложненной инфекцией мочевых путей)	CLSI	289 из 290, 99,7% (<i>Escherichia coli</i> : уровень МИК 0,5–128 мг/л; МИК ₅₀ 1 мг/л, МИК ₉₀ 4 мг/л); 128 из 138, 92,7% (<i>Klebsiella pneumoniae</i> : уровень МИК 0,5–512 мг/л; МИК ₅₀ 16 мг/л, МИК ₉₀ 64 мг/л)



Авторы и дата публикации	Страна, период исследования, метод определения чувствительности	Изоляты с повышенной резистентностью	Происхождение изолятов (количество)	Пороговое значение МИК фосфомицина	Чувствительные изоляты
M.J. Ellington и соавт., 2006 [26] [#]	Великобритания. 2003–2004. Разведение агара	220 БЛРС-продуцирующих (CTX-M) <i>Escherichia coli</i>	Инфекция мочевых путей, изоляты собирались в референсной лаборатории (172 спорадических изолята и 48 представителей основных клонов в Великобритании)	BSAC	220 из 220, 100%
J. Epa и соавт., 2006 [27]	Испания. Январь 1999 – декабрь 2004. Автоматическая микродилуция питательного бульона	161 БЛРС-продуцирующих <i>Escherichia coli</i>	Инфекция мочевых путей, изоляты от амбулаторных (100) и стационарных (61) пациентов	CLSI	159 из 161, 99%
T. Muratani и соавт., 2006 [28]	Япония. Январь – сентябрь 2003	200 БЛРС-продуцирующих <i>Escherichia coli</i>	Инфекция мочевых путей в стационаре	–	146 из 200, 73% ⁵
J. Waiwarawoath и соавт., 2006 [29]	Таиланд. Январь – декабрь 2005. Диффузия дисков	607 БЛРС-продуцирующих <i>Escherichia coli</i> , 537 БЛРС-продуцирующих <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Изоляты из различных локализаций (собраны в течение 48 часов после госпитализации)	CLSI	573 из 607, 94,3% (<i>Escherichia coli</i> : < 48 ч: 169 из 190, 89%; > 48 ч: 404 из 417, 97%); 412 из 537, 76,7% (<i>Klebsiella pneumoniae</i> < 48 ч: 72 из 90, 80%; > 48 ч: 340 из 447, 76%)
V. Dubois и соавт., 2005 [30]	Франция. Ноябрь 1996 – декабрь 2002. Диффузия дисков	17 БЛРС-продуцирующих <i>Enterobacteriaceae</i> (5 <i>Proteus mirabilis</i> , 4 <i>Klebsiella pneumoniae</i> , 3 <i>Escherichia coli</i> , 3 <i>Providencia stuartii</i> , 2 <i>Morganella morganii</i>)	Изоляты из мочи или пролежней пациентов центров сестринского ухода	CA-SFM	2 из 5, 40% (<i>Proteus mirabilis</i>); 4 из 4, 100% (<i>Klebsiella pneumoniae</i>); 3 из 3, 100% (<i>Escherichia coli</i>); 0 из 3, 0% (<i>Providencia stuartii</i>); 0 из 2, 0% (<i>Morganella morganii</i>)
P. Tharavichitkul и соавт., 2005 [31]	Таиланд. Январь – декабрь 2003. Диффузия дисков, Etest	43 БЛРС-продуцирующих <i>Klebsiella pneumoniae</i> , 37 БЛРС-продуцирующих <i>Escherichia coli</i>	БЛРС-продуцирующие изоляты, случайно собранные среди пациентов одного стационара	CLSI	38 из 43, 88,4% (<i>Klebsiella pneumoniae</i> : уровень МИК 0,5–512 мг/л; МИК ₅₀ 12 мг/л; МИК ₉₀ 32 мг/л); 36 из 37, 97,3% (<i>Escherichia coli</i> : уровень МИК 0,5–128 мг/л; МИК ₅₀ 0,7 мг/л; МИК ₉₀ 1,8 мг/л)
N. Woodford и соавт., 2004 [32] [#]	Великобритания. Январь 2003 – март 2004. Разведение агара	57 БЛРС-продуцирующих (группа 1 CTX-M) <i>Escherichia coli</i> (45 представителей 5 основных штаммов Великобритании и 12 неосновных штаммов)	Изоляты из различных локализаций, собранные в референсной лаборатории	BSAC	45 из 45, 100% (основные штаммы: уровень МИК 0,5–2 мг/л; неосновные штаммы: уровень МИК 0,5–256 мг/л) ⁶



Авторы и дата публикации	Страна, период исследования, метод определения чувствительности	Изоляты с повышенной резистентностью	Происхождение изолятов (количество)	Пороговое значение МИК фосфомицина	Чувствительные изоляты
A. Gouby и соавт., 1994 [33]	Франция. Август 1991 – март 1993. Диффузия дисков	12 БЛРС-продуцирующих <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Штаммы, полученные при вспышках инфекций в гериатрических клиниках	–	0 из 12, 0%
C. Arpin и соавт., 1996 [34]	Франция. 1993. Диффузия дисков	73 мультирезистентных ³ <i>Enterobacter aerogenes</i> (31 БЛРС-продуцирующих, в основном SHV-4)	Изоляты от пациентов, госпитализированных в отделения интенсивной терапии (70) и от обстановки палат отделения интенсивной терапии (столы, аппараты и т.д.) (3)	CA-SFM	3 из 73, 4,1% (мультирезистентные); 2 из 31, 6,5% (БЛРС)

* Мультирезистентность, резистентность к карбапенемам или продукция БЛРС, AmpC бета-лактамаз, сериновых карбапенемаз или металло-бета-лактамаз.

[†] Изоляты в исследовании M.J. Ellington и соавт. могут совпадать с таковыми в исследовании M. Woodford и соавт. Относится к предыдущей контрольной точке 2009 г.

¹ Произведен пересчет из процентных данных в абсолютные значения.

² 47 изолятов были мультирезистентными и БЛРС-продуцирующими.

³ Мультирезистентность: резистентность к аминогликозидам и бета-лактамам (хромосомно депрессированная цефалоспориноза).

⁴ Данные по изолятам с полной и средней чувствительностью.

⁵ Данные получены из гистограммы.

⁶ Среднее геометрическое значение МИК изолятов, относящееся к неосновным штаммам, составило 1,9 мг/л.

БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра, МБЛ – металло-бета-лактамазы, СТХ-М, ТЕМ, SHV – типы бета-лактамаз.

МИК – минимальная ингибирующая концентрация, МИК₅₀ – минимальная ингибирующая концентрация, подавляющая рост не менее 50% исследованных штаммов; МИК₉₀ – минимальная ингибирующая концентрация, подавляющая рост не менее 90% исследованных штаммов.

BSAC (British Society for Antimicrobial Chemotherapy) – Британское общество по антимикробной химиотерапии, CA-SFM (Comite De L'antibiogramme De La Societe Francaise De Microbiologie) – Комитет по антибиотикам французского общества микробиологов, CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) – Институт клинических и лабораторных стандартов.

а также исследования, представленные в виде тезисов различных конференций.

Извлечение данных и обобщение
Данные о чувствительности к фосфомицину определялись согласно результатам исследований или исходя из релевантных таблиц или графиков чувствительности, в соответствии с критериями и методами в каждом исследовании. Для исследований, в которых использовалось более одного способа определения чувствительности, извлекались данные, предпочтительно полученные при использовании методов разведения агара, диффузии дисков, Etest или микро-разведения питательного бульона [16–18].

Для сопоставления данных различных исследований об антибактериальной чувствительности за пороговое значение активной

чувствительности к фосфомицину была принята восприимчивость 90% изолятов, а за слабую чувствительность – значение 50% и ниже. В качестве пороговых значений были выбраны показатели 90% и 50% минимальной ингибирующей концентрации (МИК), обычно используемые для описания антибактериальной активности препаратов против группы изолятов. Более того, предварительные суммарные данные по чувствительности к фосфомицину были рассчитаны с использованием наиболее релевантных критериев Института клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institut, CLSI), которые апеллируют к изолятам *Escherichia coli* из образцов мочи [16].

На рисунке показан процесс отбора исследований и статей для включения в обзор. Всего было включено 21 исследование [18–38],

из них 17 исследований касались данных антибактериальной чувствительности [18–34], а 4 – клинических данных [35–38].

Антибактериальная активность фосфомицина

В таблице 1 приведены данные, полученные при обработке всех 17 микробиологических исследований, включенных в обзор, согласно паттерну резистентности к антибиотикам, авторам, источнику изолята, а также чувствительности изученных изолятов *Enterobacteriaceae* к фосфомицину. Из 17 исследований 4 включали изоляты из Испании [18, 20, 23, 27], 3 – из Франции [30, 33, 34], 2 – из Великобритании [26, 32] и 2 – из Таиланда [29, 31]. Оставшиеся 6 исследований проводились на изолятах из Греции [22], Гонконга [24], Японии [28], Кореи [25], Турции [21] и США [19]. Большинство



Таблица 2. Суммарные данные по чувствительности к фосфомицину изолятов *Enterobacteriaceae* с повышенной резистентностью к антибактериальным препаратам*

Тип (виды) изолятов	Исследования, где 90% и более изолятов чувствительны к фосфомицину	Суммарная чувствительность изолятов согласно критериям CLSI [†]
<i>Все изоляты Enterobacteriaceae</i>		
Любой тип повышенной резистентности	11 из 17 (64,7%) [18–34]	3891 из 4478 (86,9%) [18–25, 27, 29, 31]
БЛРС-продуцирующие	11 из 17 (64,7%) [18–34]	3569 из 3911 (91,3%) [18–25, 27, 29, 31]
Изоляты из мочевых путей	8 из 10 (80,0%) [19–21, 23–28, 30]	2061 из 2227 (92,5%) [19–21, 23–25, 27]
Изоляты смешанной локализации**	5 из 8 (62,5%) [18, 22, 25, 29, 31–34]	1508 из 1684 (89,5%) [18, 22, 25, 29, 31]
Изоляты от амбулаторных пациентов	3 из 3 (100,0%) [20, 21, 24]	292 из 297 (98,3%) [20, 21, 24]
Изоляты от стационарных пациентов	4 из 8 (50,0%) [21, 22, 25, 28, 29, 31, 33, 34]	1344 из 1519 (88,5%) [21, 22, 25, 29, 31]
<i>Изоляты Escherichia coli</i>		
Любой тип повышенной резистентности	11 из 12 (91,7%) [18, 20, 21, 24–32]	1672 из 1725 (96,9%) [18, 20, 21, 24, 25, 27, 29, 31]
БЛРС-продуцирующие	11 из 12 (91,7%) [18, 20, 21, 24–32]	1604 из 1657 (96,8%) [18, 20, 21, 24, 25, 27, 29, 31]
Изоляты из мочевых путей	6 из 7 (85,7%) [20, 21, 24–28]	704 из 721 (97,6%) [20, 21, 24, 25, 27]
Изоляты смешанной локализации**	5 из 6 (83,3%) [18, 25, 29–32]	900 из 936 (96,2%) [18, 25, 29, 31]
Изоляты от амбулаторных пациентов	3 из 3 (100%) [20, 21, 24]	292 из 297 (98,3%) [20, 21, 24]
Изоляты от стационарных пациентов	4 из 5 (80,0%) [21, 25, 28, 29, 31]	864 из 909 (95,0%) [21, 25, 29, 31]
<i>Изоляты Klebsiella pneumoniae</i>		
Любой тип повышенной резистентности	3 из 6 (50,0%) [18, 22, 29–31, 33]	608 из 748 (81,3%) [18, 22, 29–31, 33]
БЛРС-продуцирующие	3 из 6 (50,0%) [18, 22, 29–31, 33]	608 из 748 (81,3%) [18, 22, 29–31, 33]
Изоляты смешанной локализации**	2 из 5 (40,0%) [18, 22, 29–31, 33]	608 из 748 (81,3%) [18, 22, 29–31, 33]
Изоляты от стационарных пациентов	2 из 4 (50,0%) [22, 29, 31]	480 из 610 (78,7%) [22, 29, 31]

* Мультирезистентность, резистентность к карбапенемам или продукция БЛРС, AmpC бета-лактамаз, сериновых карбапенемаз или металло-бета-лактамаз.

[†] Критерии чувствительности к фосфомицину CLSI относительно мочевых изолятов *Escherichia coli*.

** Мочевые изоляты потенциально включены.

БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра.

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) – Институт клинических и лабораторных стандартов.

включенных исследований проводились с изолятами, полученными после 2000 г. [19–26, 28, 29, 31, 32]. В 11 из 17 рассматриваемых исследований использовались критерии, соответствующие критериям CLSI для мочевых изолятов *Escherichia coli* (чувствительность при МИК ≤ 64 мг/л [16]) [18–25, 27, 29, 31]. В 2 исследованиях использовались критерии Британского общества по антимикробной химиотерапии (British Society for Antimicrobial Chemotherapy, BSAC) для грамотрицательных штаммов, полученных у пациентов с инфекцией мочевых путей (чувствительность при МИК ≤ 128 мг/л [39]) [26, 32]; еще два исследования основывались на критериях Комитета по антибиотикам французского общества микробиологов (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie, CA-SFM) для *Enterobacteria-*

ceae (чувствительность при МИК ≤ 32 мг/л [40]) [30, 34]. В оставшихся двух исследованиях из Франции и Японии используемые пороговые показатели чувствительности для фосфомицина не указывались. В основном для определения чувствительности к фосфомицину в исследованиях, включенных в обзор, использовались методы диффузии дисков [20, 21, 24, 29–31, 33, 34] и разведения в агаре [18, 19, 22, 25, 26]. В таблице 2 представлены данные об исследованиях, включавших в себя изоляты *Enterobacteriaceae*, где чувствительность к фосфомицину составляла более 90% согласно использованному критерию. Кроме того, указаны суммарные показатели чувствительности к фосфомицину согласно критериям CLSI для мочевых изолятов *Escherichia coli* в исследованиях, где подобные данные получить

не представлялось возможным. Произведена стратификация этих данных по разным типам патогенов, паттернам резистентности и происхождению изолятов. В целом в 17 включенных в обзор исследованиях приводятся данные о чувствительности к фосфомицину 5057 изолятов *Enterobacteriaceae* с повышенной резистентностью к антибиотикам. Изоляты были в основном представлены *Escherichia coli* (2205 изолятов), *Klebsiella pneumoniae* (764 изолята) и *Enterobacter* spp. (73 изолята); в двух исследованиях тип патогена не был указан [19, 23]. В 11 из 17 исследований 90% или более изолятов *Enterobacteriaceae* с повышенной резистентностью к антибиотикам были чувствительны к фосфомицину [18–22, 24–27, 31, 32]. Напротив, лишь в двух исследованиях [33, 34] менее 50% изолятов (*Enterobacter aerogenes*



и *Klebsiella pneumoniae* соответственно) были чувствительны к фосфомицину.

Из 5057 изолятов с повышенной резистентностью к антибиотикам 4448 (88,0%) изолятов *Enterobacteriaceae* продуцировали БЛРС. В 11 из 17 исследований со специфичными и релевантными данными 90% и более из 4448 изолятов, в сумме, были чувствительны к фосфомицину [18–22, 24–27, 31, 32]. Согласно наиболее релевантным критериям CLSI, в 11 исследованиях [18, 19, 20–25, 27, 29, 31], где можно было извлечь соответствующие данные, суммарная чувствительность к фосфомицину изолятов *Enterobacteriaceae*, продуцирующих БЛРС, составила 91,3% (3569 из 3911). При разграничении изолятов, полученных от амбулаторных и стационарных пациентов, данные о чувствительности более 90% изолятов получены в 3 из 3 [20, 21, 24] и 4 из 8 исследований соответственно, тогда как показатель чувствительности в данных группах пациентов, согласно критериям CLSI, составил 98,3% (292 из 297) [20, 21, 24] и 88,5% (1344 из 1519) [21, 22, 25, 29, 31] соответственно.

Клиническая эффективность фосфомицина

В таблице 3 представлены данные исследований, в которых производилась оценка эффективности фосфомицина в лечении инфекционных заболеваний, вызванных *Enterobacteriaceae* с повышенной резистентностью к антибиотикам [35–38]. Два исследования посвящены пероральному применению фосфомицина триметамола при лечении инфекций нижних мочевых путей, вызванных БЛРС-продуцирующей *Escherichia coli*, у пациентов с различными факторами риска [35, 36]. В итоге лечение фосфомицином было эффективно у 75 из 80 (93,8%) пациентов, принявших участие в данных исследованиях. Однако в одном из этих исследований клиническая эффективность была менее выраженной (41 из 52; 78,8%) [36]. В последнем исследовании [35]

однократное применение фосфомицина триметамола равнялось по эффективности 5–7-дневному курсу приема ко-амоксиклава при чувствительности патогенов. Два дополнительных исследования [37, 38] показали, что использование фосфомицина было эффективно при лечении двух случаев инфекции, вызванной мультирезистентной *Salmonella* spp.

Обсуждение

Проведенный обзор позволил сделать главный вывод – фосфомицин обладает высоким уровнем антибактериальной активности против изолятов *Enterobacteriaceae*, продуцирующих БЛРС. *Escherichia coli*, вероятно, обладают самой высокой чувствительностью к фосфомицину среди *Enterobacteriaceae*, продуцирующих БЛРС. Фосфомицин в особенности высокоактивен в отношении БЛРС-продуцирующих *Escherichia coli* как внебольничного, так и внутрибольничного происхождения. Кроме того, антибактериальная активность фосфомицина, как предполагается, не зависит от места, откуда были изъяты патогены – из мочевых путей или других источников. Более того, некоторые предварительные клинические данные говорят в пользу применения фосфомицина в лечении инфекций мочевых путей, вызванных БЛРС-продуцирующими *Escherichia coli*.

Низкий уровень перекрестной резистентности к фосфомицину, отмеченный у *Enterobacteriaceae*, продуцирующих БЛРС, не наблюдается среди препаратов, которые традиционно используются в борьбе с данными патогенами [6]. Это связано с тем, что резистентность *Enterobacteriaceae* к фосфомицину не опосредована в первую очередь плазмидами, но закодирована в хромосомах [41, 42]. Однако сопередача резистентности к фосфомицину и другим антибиотикам была также обнаружена в других работах [43–45]. Более того, на эффективность фосфомицина не влияют

различные шаблоны формирования мультирезистентности ввиду уникальности его химической формулы и механизма действия [12, 46]. Помимо *Enterobacteriaceae*, продуцирующих БЛРС, рассмотренных в данном обзоре, также сообщалось о высокой активности фосфомицина по отношению к *Enterobacteriaceae*, резистентным к фторхинолонам [25, 47–49].

Проведенный обзор также позволил установить, что фосфомицин является надежным активным препаратом в лечении инфекций, вызванных *Enterobacteriaceae*, продуцирующих БЛРС, особенно *Escherichia coli*. Эти данные могут быть полезны при выборе тактики терапии внебольничных инфекций мочевых путей, ассоциированных с БЛРС, в основном *Escherichia coli* [5, 50]. Пероральный однократный прием фосфомицина триметамола является эффективным средством в лечении неосложненных инфекций мочевых путей [51]. Прочие традиционные эмпирические схемы с использованием фторхинолонов и ко-тримоксазола могут быть неэффективны против патогенов, продуцирующих БЛРС [6, 52], что приводит к неоптимальным результатам [53, 54].

Помимо фосфомицина для лечения неосложненных инфекций мочевых путей, вызванных патогенами, продуцирующими БЛРС, возможно пероральное применение нитрофурантоина, пивмециллинама и ко-амоксиклава [52, 55]. Исследования, оценивающие чувствительность *Escherichia coli*, продуцирующих БЛРС, к нитрофурантоину, приводят различные данные [19, 20, 24, 25, 27, 28, 58, 59]. Была обнаружена также резистентность изолятов *Escherichia coli* к нитрофурантоину и фторхинолонам [60]. Нитрофурантоин не является достоверно активным в отношении таких уропатогенов, как *Klebsiella pneumoniae* и *Proteus mirabilis* [56, 57]. Кроме того, продукция БЛРС связана со снижением чувствительности *Klebsiella pneumoniae* к нитрофурантоину [61].



Таблица 3. Эффективность лечения фосфомицином инфекций, вызванных мультирезистентными или БЛРС-продуцирующими штаммами *Enterobacteriaceae*

Авторы и дата публикации	Страна; период; дизайн исследования	Тип инфекции	Характеристика пациентов	Сопутствующие состояния	Этиопатоген	Антибактериальная терапия	Результаты лечения
J. Rodriguez-Bano и соавт., 2008 [35]	Испания. Февраль 2002 – май 2003. Проспективное исследование	Внебольничный цистит	Амбулаторные	Различные факторы риска у всей когорты из 112 пациентов с внебольничной инфекцией	БЛРС-продуцирующая <i>Escherichia coli</i> , чувствительная к фосфомицину	Фосфомицина трометамол 3 г однократно	Излечение: 26 из 28 (93%)
J. Rodriguez-Bano и соавт., 2008 [35]	Испания. Февраль 2002 – май 2003. Проспективное исследование	Внебольничный цистит	Амбулаторные	Различные факторы риска у всей когорты из 112 пациентов с внебольничной инфекцией	БЛРС-продуцирующая <i>Escherichia coli</i> , чувствительная к фосфомицину	Амоксициллина/клавуланата калиевая соль, 625 мг 3 р/сут 5–7 дней	Излечение: 31 из 37 (84%) Для чувствительной инфекции: 26 из 28 (93%)
H. Pullukcu и соавт., 2007 [36]	Турция. Сентябрь 2004 – июль 2006. Ретроспективное исследование	Инфекция нижних мочевых путей	52 внутри- или внебольничных, средний возраст 55 лет (стандартное отклонение 18,3), 27 (52%) женщин	Нет (n = 16), дренажный катетер (n = 7), гемипарез или квадрипарез (n = 2), злокачественное образование мочевых путей (n = 4), другие злокачественные новообразования (n = 4), сахарный диабет (n = 5), трансплантированная почка (n = 5), нефролитиаз (n = 3), недавнее урологическое вмешательство (n = 6)	БЛРС-продуцирующая <i>Escherichia coli</i> , резистентная к ципрофлоксацину и ко-тримоксазолу, чувствительная к фосфомицину	Фосфомицина трометамол 3 г однократно перорально на ночь, через 1 день	Клинический успех: 49 из 52 (94,2%). Микробиологический успех через 7–9 дней после лечения: 41 из 52 (78,8%). Микробиологический рецидив через 28 дней после лечения: 0 из 28 (0%)
H. Nakaya и соавт., 2003 [37]	Япония. Сентябрь 2000. Клиническое наблюдение	Острый гастроэнтерит	Мальчик, 35 дней жизни	Нет	Мультирезистентная <i>Salmonella typhimurium</i>	Фосфомицин перорально, затем внутривенно	Клиническое и микробиологическое выздоровление
S. Kohbata и соавт., 1983 [38]	Япония. Февраль 1982. Клиническое наблюдение	Брюшной тиф	45-летний мужчина	Холецистэктомия за 27 дней до включения в исследование	Мультирезистентная <i>Salmonella typhi</i>	Фосфомицин + латамоксеф после неудачного использования цефалотина, тобрамицина, цефалексина и цефметазола	Быстрое клиническое улучшение, микробиологическое излечение

БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра.

Пивмециллином, пероральный бета-лактама, также используется при острых неосложненных циститах, особенно в Северной Европе [62]. *In vitro* пивмециллином обладает высокой активностью в отношении распространенных патогенов, в особенности *Escherichia coli* [56, 57]. Пивмециллином, видимо, также обладает устойчивостью к гидролитическому воздействию AmpC бета-лактамаз [63]; однако доказательств актив-

ности пивмециллина против *Enterobacteriaceae*, продуцирующих БЛРС, меньше, и они не так убедительны [64]. Тем не менее есть данные о том, что лечение пивмециллином было успешным в случае с рецидивирующим пиелонефритом, вызванным БЛРС-продуцирующей *Escherichia coli*, когда прочие препараты оказались бессильны [65]. Ко-амоксиклав *in vitro* обладает умеренной активностью

против БЛРС-продуцирующих *Escherichia coli* [19, 25, 27–29, 66]. Хотя клиническая эффективность использования бета-лактамов в сочетании с ингибиторами бета-лактамаз остается до конца не ясной [52], применение ко-амоксиклава у 37 пациентов с циститом, вызванным БЛРС-продуцирующими *Enterobacteriaceae*, привело к удовлетворительным результатам (84% излечения) [35]. Несмотря на это,



эффективность ко-амоксиклава вероятно ниже в подгруппе пациентов, инфицированных патогенами, для лечения которых необходима повышенная МИК препарата. Данные *in vitro* также показывают, что комбинация цефалоспоринов третьего поколения и клавулановой кислоты может нивелировать резистентность, обусловленную БЛРС [19, 67]. Однако клиническая эффективность подобной методики до конца не известна.

Точное количество внутривенно вводимого фосфомицина (доступен в Германии, Франции, Испании, Италии и Японии), необходимого для элиминации изолятов *Enterobacteriaceae* с повышенной резистентностью, следует еще установить. В одном из обзоров [10] указано, что применение фосфомицина в лечении инфекций, не относящихся к мочевому и желудочно-кишечному тракту, связано с такими же показателями излечения. Однако уровень доказательности был недостаточно высок. В настоящем обзоре данные об использовании фосфомицина внутривенно не рассматривались подробно. Тем не менее фосфомицин проявил высокую активность против инфекций различных локализаций. В соответствии с этим внутривенное применение фосфомицина может быть резервным вариантом при лечении энтеробактериальной инфекции, когда прочие препараты малоактивны или противопоказаны.

Однако определение антибактериальной активности фосфомицина зависит от специфических критериев определения чувствительности. Строгие критерии являются более подходящими для системных инфекций, нежели для тех, что вызывают инфек-

ции нижних мочевых путей, поскольку фосфомицин достигает высоких концентраций в моче. Наиболее релевантные критерии CLSI чувствительности к фосфомицину (≤ 64 мг/л) ссылаются на специальные изоляты *Escherichia coli* [16]. Однако Европейский комитет по тестированию антимикробной чувствительности недавно принял новые контрольные показатели для чувствительности *Enterobacteriaceae* к фосфомицину, равные ≤ 32 мг/л, вне зависимости от локализации инфекции [68].

Кроме этого, использование фосфомицина в лечении системных инфекций может привести к высокому риску возникновения резистентности во время терапии. *In vitro* уровень спонтанных мутаций *Enterobacteriaceae* на фоне фосфомицина весьма высок [26, 69]. Тем не менее данные заключения никак не коррелируют с низким уровнем резистентности к фосфомицину в странах, где он используется в повседневной клинической практике [45, 70, 71]. Это может быть объяснено тем, что появление подобных мутаций влечет за собой биологические последствия, которые снижают общую способность штаммов к выживанию [69, 72].

Данный систематический обзор имеет ряд ограничений. Некоторые потенциально релевантные исследования выполнены в странах, где фосфомицин широко используется на практике, а результаты исследований были опубликованы на местных языках, что ограничивает их включение в данный обзор. Более того, отмечались существенные вариации в выборе критериев чувствительности (в том числе МИК) к фосфомицину [16, 39, 40] и методах определения чувствительности, что

затрудняло их сравнение в едином обзоре.

Метод разведения агара является более предпочтительным в определении чувствительности микроорганизмов к фосфомицину [16], тогда как метод разведения питательного бульона может привести к противоречивым результатам [71, 74]. Определение чувствительности к фосфомицину рекомендуется выполнять с добавлением в питательную среду глюкозо-6-фосфата – вещества, присутствующего в человеческих клетках, которое повышает чувствительность к фосфомицину большинства энтеробактерий *in vitro* [73]. Эта деталь не была отдельно обговорена в исследованиях, включенных в данный обзор.

Заключение

Согласно имеющимся доказательствам, фосфомицин обладает высоким уровнем активности против БЛРС-продуцирующих изолятов энтеробактерий с повышенной резистентностью к антибиотикам. Это утверждение более справедливо в отношении изолятов *Escherichia coli*, продуцирующих БЛРС. Хотя клинические данные до сих пор ограничены, фосфомицин может быть ценным препаратом в лечении внебольничных инфекций нижних мочевых путей. Это особенно важно, когда показатели резистентности к прочим пероральным антибиотикам возрастают, что делает выбор препарата для эмпирической терапии затруднительным. Рекомендованы дальнейшие исследования, посвященные использованию фосфомицина в лечении осложненных инфекций мочевых путей или направленные на поиск дополнительных показаний. 🌐

Литература

1. Gupta K. Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens // Infect. Dis. Clin. North Am. 2003. Vol. 17. № 2. P. 243–259.
2. Falagas M.E., Polemis M., Alexiou V.G. et al. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* urinary isolates from primary care patients in Greece // Med. Sci. Monit. 2008. Vol. 14. № 2. P. CR75–79.
3. Reinert R.R., Low D.E., Rossi F. et al. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of



- TEST and the in vitro activity of tigecycline // *J. Antimicrob. Chemother.* 2007. Vol. 60. № 5. P. 1018–1029.
4. Zahar J.R., Lortholary O., Martin C. et al. Addressing the challenge of extended-spectrum beta-lactamases // *Curr. Opin. Investig. Drugs.* 2009. Vol. 10. № 2. P. 172–180.
 5. Pitout J.D., Laupland K.B. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern // *Lancet Infect. Dis.* 2008. Vol. 8. № 3. P. 159–166.
 6. Paterson D.L., Bonomo R.A. Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update // *Clin. Microbiol. Rev.* 2005. Vol. 18. № 4. P. 657–686.
 7. Livermore D.M., Woodford N. The β -lactamase threat in Enterobacteriaceae, Pseudomonas and Acinetobacter // *Trends Microbiol.* 2006. Vol. 14. № 9. P. 413–420.
 8. Kelesidis T., Karageorgopoulos D.E., Kelesidis I. et al. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a systematic review of the evidence from microbiological and clinical studies // *J. Antimicrob. Chemother.* 2008. Vol. 62. № 5. P. 895–904.
 9. Karageorgopoulos D.E., Falagas M.E. Current control and treatment of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii infections // *Lancet Infect. Dis.* 2008. Vol. 8. № 12. P. 751–762.
 10. Falagas M.E., Giannopoulou K.P., Kokolakis G.N. et al. Fosfomycin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections // *Clin. Infect. Dis.* 2008. Vol. 46. № 7. P. 1069–1077.
 11. Eschenburg S., Priestman M., Schönbrunn E. Evidence that the fosfomycin target Cys115 in UDP-N-acetylglucosamine enolpyruvyl transferase (MurA) is essential for product release // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280. № 5. P. 3757–3763.
 12. Patel S.S., Balfour J.A., Bryson H.M. Fosfomycin tromethamine. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections // *Drugs.* 1997. Vol. 53. № 4. P. 637–656.
 13. Reeves D.S. Fosfomycin trometamol // *J. Antimicrob. Chemother.* 1994. Vol. 34. № 6. P. 853–858.
 14. Falagas M.E., Rousos N., Gkegkes I.D. et al. Fosfomycin for the treatment of infections caused by gram-positive cocci with advanced antimicrobial drug resistance: a review of microbiological, animal and clinical studies // *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2009. Vol. 18. № 7. P. 921–944.
 15. Falagas M.E., Kastoris A.C., Karageorgopoulos D.E. et al. Fosfomycin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant non-fermenting gram-negative bacilli: a systematic review of microbiological, animal and clinical studies // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2009. Vol. 34. № 2. P. 111–120.
 16. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 18th informational supplement. CLSI Document M100-S18. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.
 17. Lopez-Cerero L., de Cueto M., Diaz-Guerrero M.A. et al. Evaluation of the Etest method for fosfomycin susceptibility of ESBL-producing Klebsiella pneumoniae // *J. Antimicrob. Chemother.* 2007. Vol. 59. № 4. P. 810–812.
 18. de Cueto M., Lopez L., Hernandez J.R. et al. In vitro activity of fosfomycin against extended-spectrum- β -lactamase producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae: comparison of susceptibility testing procedures // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006. Vol. 50. № 1. P. 368–370.
 19. Prakash V., Lewis J.S. 2nd, Herrera M.L. et al. Oral and parenteral therapeutic options for outpatient urinary infections caused by Enterobacteriaceae producing CTX-M extended-spectrum β -lactamases // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009. Vol. 53. № 3. P. 1278–1280.
 20. Andreu A., Planells I. Etiology of community-acquired lower urinary infections and antimicrobial resistance of Escherichia coli: a national surveillance study // *Med. Clin. (Barc.)* 2008. Vol. 130. № 13. P. 481–486.
 21. Pullukcu H., Aydemir S., Isikgoz Tafibakan M. et al. Susceptibility of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli urine isolates to fosfomycin, ciprofloxacin, amikacin and trimethoprim-sulfamethoxazole // *Turkish J. Med. Sci.* 2008. Vol. 38. № 2. P. 175–180.
 22. Falagas M.E., Kanellopoulou M.D., Karageorgopoulos D.E. et al. Antimicrobial susceptibility of multidrug-resistant gram-negative bacteria to fosfomycin // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2008. Vol. 27. № 6. P. 439–443.
 23. Goyanes M.J., Cercenado E., Insa R. et al. High rates of antimicrobial co-resistance among Enterobacteriaceae: comparative analysis between clinical isolates resistant and susceptible to third-generation cephalosporins // *Rev. Esp. Quimioter.* 2007. Vol. 20. № 2. P. 216–221.
 24. Ho P.L., Wong R.C., Yip K.S. et al. Antimicrobial resistance in Escherichia coli outpatient urinary isolates from women: emerging multidrug resistance phenotypes // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2007. Vol. 59. № 4. P. 439–445.
 25. Ko K.S., Suh J.Y., Peck K.R. et al. In vitro activity of fosfomycin against ciprofloxacin-resistant or extended-spectrum β -lactamase-producing Escherichia coli isolated from urine and blood // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2007. Vol. 58. № 1. P. 111–115.
 26. Ellington M.J., Livermore D.M., Pitt T.L. et al. Mutators among CTX-M β -lactamase-producing Escherichia coli and risk for the emergence of fosfomycin resistance // *J. Antimicrob. Chemother.* 2006. Vol. 58. № 4. P. 848–852.
 27. Ena J., Arjona F., Martinez-Peinado C. et al. Epidemiology of urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli // *Urology.* 2006. Vol. 68. № 6. P. 1169–1174.
 28. Muratani T., Matsumoto T. Urinary tract infection caused by fluoroquinolone- and cephem-resistant Enterobacteriaceae // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2006. Vol. 28. Suppl. 1. P. S10–13.
 29. Waiwarawooth J., Jutiworakul K., Joraka W. The prevalence and susceptibility patterns of ESBL-producing Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli in Chonburi Hospital // *J. Infect. Dis. Antimicrob. Agents.* 2006. Vol. 23. № 2. P. 57–65.
 30. Dubois V., Arpin C., Noury P. et al. Prolonged outbreak of infection due to TEM-21-producing strains of Pseudomonas aeruginosa and Enterobacteria in a nursing home // *J. Clin. Microbiol.* 2005. Vol. 43. № 8. P. 4129–4138.
 31. Tharavichitkul P., Khantawa B., Bousoung V. et al. Activity of Fosfomycin against extended-spectrum β -lactamase-producing Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli in

Урология



- Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital // J. Infect. Dis. Antimicrob. Agents. 2005. Vol. 22. № 2. P. 121–126.
32. Woodford N., Ward M.E., Kaufmann M.E. et al. Community and hospital spread of Escherichia coli producing CTX-M extended-spectrum β -lactamases in the UK // J. Antimicrob. Chemother. 2004. Vol. 54. № 4. P. 735–743.
 33. Gouby A., Neuwirth C., Bourg G. et al. Epidemiological study by pulsed-field gel electrophoresis of an outbreak of extended-spectrum β -lactamase-producing Klebsiella pneumoniae in a geriatric hospital // J. Clin. Microbiol. 1994. Vol. 32. № 2. P. 301–305.
 34. Arpin C., Coze C., Rogues A.M. et al. Epidemiological study of an outbreak due to multidrug-resistant Enterobacter aerogenes in a medical intensive care unit // J. Clin. Microbiol. 1996. Vol. 34. № 9. P. 2163–2169.
 35. Rodríguez-Baño J., Alcalá J.C., Cisneros J.M. et al. Community infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Escherichia coli // Arch. Intern. Med. 2008. Vol. 168. № 17. P. 1897–1902.
 36. Pullukcu H., Tasbakan M., Sipahi O.R. et al. Fosfomycin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli-related lower urinary tract infections // Int. J. Antimicrob. Agents. 2007. Vol. 29. № 1. P. 62–65.
 37. Nakaya H., Yasuhara A., Yoshimura K. et al. Life-threatening infantile diarrhea from fluoroquinolone-resistant Salmonella enterica typhimurium with mutations in both gyrA and parC // Emerg. Infect. Dis. 2003. Vol. 9. № 2. P. 255–257.
 38. Kohbata S., Takahashi M., Yabuuchi E. Lactose-fermenting, multiple drug-resistant Salmonella typhi strains isolated from a patient with postoperative typhoid fever // J. Clin. Microbiol. 1983. Vol. 18. № 4. P. 920–925.
 39. Methods for antimicrobial susceptibility testing. Birmingham: British Society for Antimicrobial Chemotherapy, 2008. // www.bsac.org.uk
 40. Recommendations 2008. Paris: Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie, 2008. // www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/file/CASFM/casfm_2008.pdf
 41. Arca P., Reguera G., Hardisson C. Plasmid-encoded fosfomycin resistance in bacteria isolated from the urinary tract in a multicentre survey // J. Antimicrob. Chemother. 1997. Vol. 40. № 3. P. 393–399.
 42. Suárez J.E., Mendoza M.C. Plasmid-encoded fosfomycin resistance // Antimicrob. Agents Chemother. 1991. Vol. 35. № 5. P. 791–795.
 43. Baquero F., López-Brea M., Valls A. et al. Fosfomycin and plasmidic resistance // Chemotherapy. 1977. Vol. 23. Suppl. 1. P. 133–140.
 44. Perea E.J., Daza R.M., Mendaza M.P. Genetic localization of the resistance to fosfomycin // Chemotherapy. 1977. Vol. 23. Suppl. 1. P. 127–132.
 45. Shimizu M., Shigeobu F., Miyakozawa I. et al. Novel fosfomycin resistance of Pseudomonas aeruginosa clinical isolates recovered in Japan in 1996 // Antimicrob. Agents Chemother. 2000. Vol. 44. № 7. P. 2007–2008.
 46. Arca P., Rico M., Brana A.F. et al. Formation of an adduct between fosfomycin and glutathione: a new mechanism of antibiotic resistance in bacteria // Antimicrob. Agents Chemother. 1988. Vol. 32. № 10. P. 1552–1556.
 47. Lorente Garin J.A., Placer Santos J., Salvadó Costa M. et al. Antibiotic resistance transformation in community-acquired urinary infections // Rev. Clin. Esp. 2005. Vol. 205. № 6. P. 259–264.
 48. Nabeth P., Perrier-Gros-Claude J.D., Juergens-Behr A. et al. In vitro susceptibility of quinolone-resistant Enterobacteriaceae uropathogens to fosfomycin trometamol, in Dakar, Senegal // Scand. J. Infect. Dis. 2005. Vol. 37. № 6–7. P. 497–499.
 49. Arreguin V., Cebada M., Simon J.I. et al. Microbiology of urinary tract infections in ambulatory patients: therapeutic options in times of high antibiotic resistance // Rev. Invest. Clin. 2007. Vol. 59. № 4. P. 239–245.
 50. Rodríguez-Baño J., Navarro M.D. Extended-spectrum beta-lactamases in ambulatory care: a clinical perspective // Clin. Microbiol. Infect. 2008. Vol. 14. Suppl. 1. P. 104–110.
 51. Grabe M., Bishop M.C., Bjerklund-Johansen T.E. et al. Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections. European Association of Urology, 2008. // www.uroweb.org/fileadmin/user_upload/Guidelines/The%20Management%20of%20Male%20Urinary%20and%20Genital%20Tract%20Infections.pdf
 52. Falagas M.E., Karageorgopoulos D.E. Extended-spectrum β -lactamase-producing organisms // J. Hosp. Infect. 2009. Vol. 73. № 4. P. 345–354.
 53. Gagliotti C., Buttazzi R., Sforza S. et al. Resistance to fluoroquinolones and treatment failure/short-term relapse of community-acquired urinary tract infections caused by Escherichia coli // J. Infect. 2008. Vol. 57. № 3. P. 179–184.
 54. Miller L.G., Tang A.W. Treatment of uncomplicated urinary tract infections in an era of increasing antimicrobial resistance // Mayo Clin. Proc. 2004. Vol. 79. № 8. P. 1048–1053.
 55. Garau J. Other antimicrobials of interest in the era of extended-spectrum beta-lactamases: fosfomycin, nitrofurantoin and tigecycline // Clin. Microbiol. Infect. 2008. Vol. 14. Suppl. 1. P. 198–202.
 56. Gales A.C., Sader H.S., Jones R.N. Urinary tract infection trends in Latin American hospitals: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997–2000) // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2002. Vol. 44. № 3. P. 289–299.
 57. Schito G.C., Naber K.G., Botto H. et al. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections // Int. J. Antimicrob. Agents. 2009. Vol. 34. № 5. P. 407–413.
 58. Coque T.M., Novais A., Carattoli A. et al. Dissemination of clonally related Escherichia coli strains expressing extended-spectrum β -lactamase CTX-M-15 // Emerg. Infect. Dis. 2008. Vol. 14. № 2. P. 195–200.
 59. Puerto A.S., Fernandez J.G., del Castillo J. de D. et al. In vitro activity of β -lactam and non- β -lactam antibiotics in extended-spectrum β -lactamase-producing clinical isolates of Escherichia coli // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2006. Vol. 54. № 2. P. 135–139.



60. Karlowsky J.A., Thornsberry C., Jones M.E. et al. Susceptibility of antimicrobial-resistant urinary Escherichia coli isolates to fluoroquinolones and nitrofurantoin // Clin. Infect. Dis. 2003. Vol. 36. № 2. P. 183–187.
61. Procop G.W., Tuohy M.J., Wilson D.A. et al. Cross-class resistance to non- β -lactam antimicrobials in extended-spectrum β -lactamase-producing Klebsiella pneumoniae // Am. J. Clin. Pathol. 2003. Vol. 120. № 2. P. 265–267.
62. Graninger W. Pivmecillinam-therapy of choice for lower urinary tract infection // Int. J. Antimicrob. Agents. 2003. Vol. 22. Suppl. 2. P. 73–78.
63. Brenwald N.P., Andrews J., Fraise A.P. Activity of mecillinam against AmpC β -lactamase-producing Escherichia coli // J. Antimicrob. Chemother. 2006. Vol. 58. № 1. P. 223–224.
64. Thomas K., Weinbren M.J., Warner M. et al. Activity of mecillinam against ESBL producers in vitro // J. Antimicrob. Chemother. 2006. Vol. 57. № 2. P. 367–368.
65. Nicolle L.E., Mulvey M.R. Successful treatment of CTX-M ESBL producing Escherichia coli relapsing pyelonephritis with long term pivmecillinam // Scand. J. Infect. Dis. 2007. Vol. 39. № 8. P. 748–749.
66. Ben-Ami R., Rodríguez-Baño J., Arslan H. et al. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum betalactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients // Clin. Infect. Dis. 2009. Vol. 49. № 5. P. 682–690.
67. Livermore D.M., Hope R., Mushtaq S. et al. Orthodox and unorthodox clavulanate combinations against extended-spectrum beta-lactamase producers // Clin. Microbiol. Infect. 2008. Vol. 14. Suppl. 1. P. 189–193.
68. EUCAST. Clinical breakpoints // www.eucast.org/clinical_breakpoints/
69. Nilsson A.I., Berg O.G., Aspevall O. et al. Biological costs and mechanisms of fosfomicin resistance in Escherichia coli // Antimicrob. Agents Chemother. 2003. Vol. 47. № 9. P. 2850–2858.
70. Hara T., Araake M., Watabe H. Antibacterial activities of fosfomicin against several fresh clinical isolates: comparison of the test methods for antibacterial activity // Jpn. J. Antibiot. 2002. Vol. 55. № 6. P. 844–854.
71. Knottnerus B.J., Nys S., Ter Riet G. et al. Fosfomicin tromethamine as second agent for the treatment of acute, uncomplicated urinary tract infections in adult female patients in The Netherlands? // J. Antimicrob. Chemother. 2008. Vol. 62. № 2. P. 356–359.
72. Alós J.I., García-Peña P., Tamayo J. Biological cost associated with fosfomicin resistance in Escherichia coli isolates from urinary tract infections // Rev. Esp. Quimioter. 2007. Vol. 20. № 2. P. 211–215.
73. Barry A.L., Fuchs P.C. In vitro susceptibility testing procedures for fosfomicin tromethamine // Antimicrob. Agents Chemother. 1991. Vol. 35. № 6. P. 1235–1238.
74. Fuchs P.C., Barry A.L., Brown S.D. Susceptibility testing quality control studies with fosfomicin tromethamine // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1997. Vol. 16. № 7. P. 538–540.

Fosfomicin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum β -lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review

M. Falagas^{1,2,3}, A. Kastoris¹, A. Kapaskelis^{1,2}, D. Karageorgopoulos¹

¹ Alfa Institute of Biomedical Sciences, Athens, Greece

² Department of Medicine, Henry Dunant Hospital, Athens, Greece

³ Department of Medicine, Tufts University School of Medicine, Boston, USA

Contact person: Matthew Falagas, m.falagas@aibs.gr

Rising rates of resistance to antimicrobial drugs among Enterobacteriaceae limit the choice of reliably active forms of these drugs. We evaluated the evidence on fosfomicin as a treatment option for infections caused by members of the family Enterobacteriaceae with advanced resistance to antimicrobial drugs, including producers of extended-spectrum β -lactamase (ESBL). We systematically reviewed studies evaluating the antimicrobial activity, or the clinical effectiveness of fosfomicin. 17 antimicrobial-susceptibility studies were found and included in our Review, accounting for 5057 clinical isolates of Enterobacteriaceae with advanced resistance to antimicrobial drugs (4448 were producers of ESBL); 11 of the 17 studies reported that at least 90% of the isolates were susceptible to fosfomicin. Using a provisional minimum inhibitory concentration susceptibility breakpoint of 64 mg/L or less, 1604 (96,8%) of 1657 Escherichia coli isolates producing ESBL were susceptible to fosfomicin. Similarly, 608 (81,3%) of 748 Klebsiella pneumoniae isolates producing ESBL were susceptible to fosfomicin. In two clinical studies, oral treatment with fosfomicin-trometamol was clinically effective against complicated or uncomplicated lower urinary tract infections caused by ESBL-producing Escherichia coli in, cumulatively, 75 (93,8%) of the 80 patients evaluated. Initial clinical data support the use of fosfomicin for the treatment of urinary tract infections caused by these pathogens, although further research is needed.

Key words: urinary tract infections, antimicrobial drugs, resistance, Enterobacteriaceae, extended-spectrum beta-lactamase, fosfomicin

уролология



Применение ингибитора фосфодиэстеразы 5 типа в реабилитации пациентов с хроническим простатитом

П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, А.З. Винаров, Ю.Л. Демидко,
Н.Д. Ахвледзани, А.М. Байдувалиев

Адрес для переписки: Юрий Леонидович Демидко, demidko1@mail.ru

В статье рассматриваются вопросы эпидемиологии, этиологии и патогенеза хронического простатита, приводится его классификация. Характеризуются методы диагностики и лечения. Отмечается, что препаратами первой линии терапии хронического простатита являются антибиотики, преимущественно фторхинолоны. Обсуждается возможность применения ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа с целью улучшения локального кровотока в предстательной железе и коррекции патогенетических факторов хронического воспаления.

Ключевые слова: хронический простатит, эректильная функция, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа

Введение

Хронический простатит характеризуется длительным течением, частыми обострениями и серьезно снижает качество жизни пациента. Это заболевание может проявляться симптомами нижних мочевых путей (СНМП), болью различной степени интенсивности. В ряде случаев у пациентов ухудшается эректильная функция, развивается общая астенизация. Вопросы этиологии, патогенеза, диагностической и лечебной

тактики, а также профилактика простатита в настоящее время интенсивно изучаются [1].

Существуют различные оценки распространенности хронического простатита, однако достоверно судить о количестве пациентов затруднительно, поскольку не существует общепринятых критериев для интерпретации симптомов и диагностики заболевания. Заболеваемость простатитом, выявленная и подтвержденная лабораторными тестами, составляет

до 10%, при этом она коррелирует с возрастом и может достигать 30–73% среди пожилых мужчин. Нередко простатит сопутствует другим урологическим заболеваниям [2, 3]. На долю хронического бактериального простатита приходится от 5 до 15% от общего числа случаев [4].

Этиология и патогенез простатита

Простатит следует отличать от других патологических состояний, таких как заболевания прямой кишки, патологии нервно-мышечных структур таза, нарушения мочеиспускания функционального характера, патологические процессы в центральной и периферической нервной системе.

Начало инфекционно-воспалительных процессов в простате приходится на молодой возраст. Хронический простатит – наиболее частая причина обращения к урологу мужчин до 50 лет. По современным представлениям, запустить патологический процесс, вызвать воспаление простаты



и привести к дисфункции нервно-мышечного аппарата тазового дна могут инфекция или травма. Повреждения простаты различного генеза повышают чувствительность периферических и центральных отделов нервной системы и могут стать причиной синдрома хронической тазовой боли [5].

Выделяют острый и хронический простатит бактериальной природы. Отдельно рассматривают синдром хронической тазовой боли, который сочетается с наличием лейкоцитов в третьей порции мочи или семенной жидкости, а также синдром хронической тазовой боли без воспалительных изменений.

Инфицирование простаты может происходить восходящим путем вследствие развития уретропростатического и уретровенозного рефлюксов, а также гематогенным и лимфогенным путем.

Возникновение воспалительного процесса обусловлено не только проникновением инфекции, но и снижением защитных механизмов. Так, например, доказано, что предстательная железа обладает способностью к накоплению цинка, который осуществляет локальную антимикробную защиту [6]. Бактериальный простатит ассоциирован со снижением в предстательной железе концентрации цинка, которая не всегда восстанавливается путем приема соответствующих препаратов. Еще одним фактором, способствующим снижению местной антибактериальной резистентности, считается возрастной андрогенный дефицит.

Диагностика простатита

Боль различной интенсивности – это основной симптом простатита. Диагностически значимой считается продолжительность боли не менее 3–6 месяцев. Чаще всего боль локализуется в промежности, но может возникать и в других отделах таза. Боль после семяизвержения наиболее специфична для хронического простатита, что объясняет ухудшение эректильной функции

у пациентов. Со стороны нижних мочевых путей более выражены ирритативные симптомы по сравнению с обструктивными. Эти проявления могут быть постоянными или периодическими.

Для уточнения симптомов и их выраженности, а также оценки их динамики в процессе лечения широко применяется шкала оценки симптомов хронического простатита (Chronic Prostatitis Symptoms Index, CPSI), в которой отдельное место занимает оценка качества жизни пациента.

При подозрении на хронический простатит следует провести дифференциальную диагностику с синдромом хронической тазовой боли, а также другими вероятными причинами. Лучше всего сделать это с помощью 4-стаканной пробы по Meares – Stamey [7]. При этом следует исключить инфекцию мочевых путей и заболевания, передающиеся половым путем.

При микроскопическом исследовании секрета простаты определяют наличие лейкоцитов, лецитиновых зерен, амилоидных телец, эпителиальных клеток. Обнаружение в секрете более 10 полиморфно-ядерных лейкоцитов в поле зрения свидетельствует о наличии воспалительного процесса в предстательной железе. При подозрении на хронический бактериальный простатит целесообразно повторить исследование секрета простаты, если в нем при первичном исследовании изменения отсутствовали. Диагностическую ценность имеет определение в секрете простаты лецитиновых зерен, представляющих собой специфический продукт эпителия предстательной железы. Уменьшение количества лецитиновых зерен является дополнительным диагностическим фактором хронического бактериального простатита. Имеет значение соотношение содержания лейкоцитов и лецитиновых зерен в секрете простаты. Преобладание альтернативных и экссудативных изменений в простате обычно сопровождается значительным

Основой лечения воспаления предстательной железы на сегодняшний день является антибактериальная терапия с применением фторхинолонов. С целью снижения ирритативной симптоматики со стороны нижних мочевых путей целесообразно применение альфа-адреноблокаторов.

повышением содержания лейкоцитов и уменьшением количества лецитиновых зерен [8]. Результаты бактериологического исследования секрета простаты и оценка чувствительности и резистентности выделенной микрофлоры позволяют установить этиологию воспалительного процесса и определить тактику лечения бактериального простатита. Таким образом, на основании клинических проявлений, анамнеза и данных лабораторных методов диагностики выделяют:

- острую инфекцию простаты – категория I;
- хроническую инфекцию предстательной железы, которая характеризуется рецидивами, – категория II;
- симптомы дискомфорта или боли в области таза продолжительностью, по меньшей мере, 3 месяца в отсутствие патогенных бактерий – категория III (хронический простатит / синдром хронической тазовой боли). Повышение количества лейкоцитов в секрете простаты у данной категории больных – категория IIIA (воспалительный синдром хронической тазовой боли). Незначительное количество лейкоцитов в секрете простаты – категория IIIB (невоспалительный синдром хронической тазовой боли);
- обнаружение лейкоцитов в секрете простаты в отсутствие симптомов простатита при обследовании по поводу другого заболевания – категория IV



(бессимптомный воспалительный простатит).

Лечение

Лечение простатита зависит от выявленного возбудителя и в первую очередь включает назначение антибактериальных препаратов, обладающих наибольшей проникающей способностью в ткань простаты. Острый бактериальный простатит может быть серьезной инфекцией, которая характеризуется не только местными, но и системными проявлениями (лихорадка, озноб). Парентеральное применение бактерицидных препаратов, таких как аминогликозиды или цефалоспорины третьего поколения, целесообразно до прекращения лихорадки и нормализации показателей крови.

При выборе антибактериальных препаратов в лечении простатита следует учитывать способность препарата растворяться в жирах, низкую связь с белками плазмы крови, способность к транслокации через липидные мембраны эпителиальных клеток простаты, активность в щелочной среде. Лучше других в ткань простаты проникают макролиды и фторхинолоны, при этом эффективность фторхинолонов составляет 90% [9]. Кроме того, фторхинолоны являются единственной группой антибактериальных препаратов, активных в отношении возбудителей, заключенных в экстрацеллюлярную оболочку [10]. Фторхинолоны III и IV поколений проявляют активность в отношении как грамотрицательных и грамположительных бактерий,

так и атипичных внутриклеточных микроорганизмов, кроме того, они способны воздействовать на бактерии в биопленках. Фторхинолоны последних поколений могут проникать через гематопростатический барьер, создавая высокие концентрации в ткани органа, секрете простаты и семенной жидкости.

При хроническом бактериальном простатите и воспалительном синдроме хронической тазовой боли назначают препарат из группы фторхинолонов или триметоприм первичным курсом в 2 недели. Затем пациента надо обследовать вновь и пролонгировать прием антибиотиков, только если исходно были выявлены бактерии в секрете предстательной железы или если пациент отметил положительный эффект от лечения. Рекомендуемый период лечения при хроническом простатите составляет 4–6 недель и более.

Макролиды хорошо проникают в ткань простаты и создают в ней высокую концентрацию, однако эта группа препаратов малоактивна в отношении грамотрицательных микроорганизмов, которые являются наиболее частыми возбудителями простатита [11].

Существует точка зрения о малой эффективности антибактериальных препаратов у больных хроническим простатитом, ранее получавших такое лечение [12]. Целесообразно назначать антибактериальные препараты пациентам с недавно установленным диагнозом.

Уродинамические исследования показали повышение давления закрытия уретры у пациентов с хроническим простатитом. Этим объясняется преобладание при простатите симптомов раздражения над обструктивными симптомами. Было отмечено, что комбинированное лечение альфа-адреноблокаторами и антибиотиками более эффективно, чем монотерапия антибиотиками, при воспалительном синдроме хронической тазовой боли.

Следует помнить, что применение альфа-адреноблокаторов не всег-

да успешно у больных хроническим простатитом, которые неоднократно получали лечение этой группой препаратов. Надеяться на клинически значимый эффект можно у больных с продолжительностью патологического процесса до 2 лет [13].

Нестероидные противовоспалительные препараты относятся ко второй линии лечения хронического простатита и применяются с целью уменьшения патологической симптоматики. Эта группа препаратов также рекомендована к применению в составе комплексной терапии.

Применение различных физиотерапевтических методик в лечении хронического простатита / синдрома хронической тазовой боли в настоящее время является методом изучения.

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) в терапии простатита

В некоторых работах значимая роль в регуляции деятельности предстательной железы отводится окиси азота [14–18]. На работу системы «окись азота – гуанозинмонофосфат» оказывают влияние такие ферменты, как эндотелиальная и нейрональная синтаза окиси азота. Возможно, что нарушения иннервации, связанные с дефицитом окиси азота, приводят к нарушению релаксации гладкой мускулатуры, как это было показано на примере доброкачественной гиперплазии предстательной железы [19]. На основании этой гипотезы может быть предложена лечебная тактика, направленная на улучшение локального кровотока в простате при хроническом воспалении. Так, на патологический процесс в простате способны воздействовать ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, что было подтверждено в клинической практике [20–22]. Нами также были изучены перспективы применения ингибитора фосфодиэстеразы 5 типа с целью воздействия на патогенетические факторы при хроническом простатите. Под наблюдением в кли-

Эффективность применения ингибиторов ФДЭ-5 у больных хроническим простатитом позволяет подтвердить клиническую значимость дефицита эндотелиальной и нейрональной окиси азота в поддержании патологического процесса.

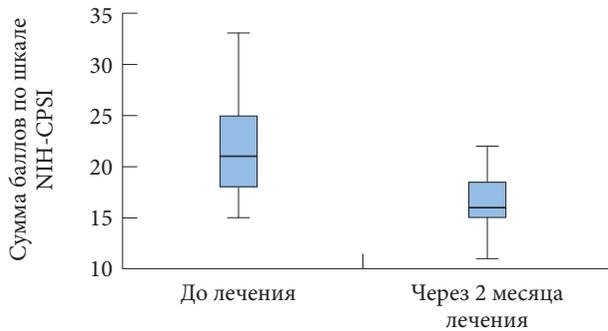


Рис. 1. Динамика симптомов хронического простатита на фоне приема ингибитора фосфодиэстеразы 5 типа

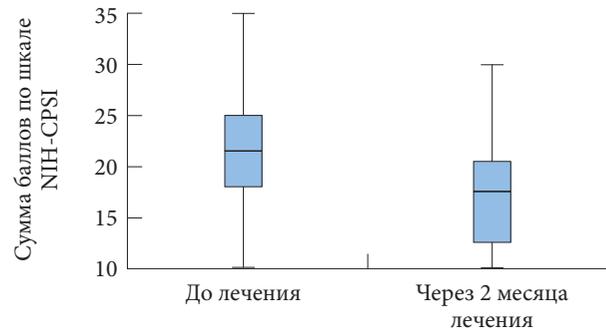


Рис. 2. Динамика симптомов хронического простатита в контрольной группе

нике урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова находились 39 пациентов с подтвержденным хроническим простатитом. Средний возраст пациентов составил 35 (21–70) лет (здесь и далее указана медиана, 5-й и 95-й перцентиль). Длительность заболевания к моменту обращения была различной и составляла 4 (1–18) года. Учитывая возраст и продолжительность хронического простатита, у пациентов были исключены обструктивные заболевания, онкологические процессы, камни мочевых путей, заболевания прямой кишки.

Сумма баллов по шкале симптомов хронического простатита составила 21 (10–34) балл. У большинства пациентов ($n=32$, 82,1%) была выявлена умеренная симптоматика, у 3 (7,7%) – маловыраженная, у 4 (10,3%) – выраженная. По данным обследования, на момент обращения у пациентов было исключено обострение воспалительного процесса нижних мочевых путей. С целью облегчения имеющейся симптоматики 19 (48,7%) пациентам был назначен ингибитор фосфодиэстеразы 5 типа тадалафил 5 мг 1 р/сут в режиме монотерапии. Оставшиеся 20 (51,3%) пациентов применяли другие методы лечения.

Выбор тадалафила в качестве ингибитора фосфодиэстеразы 5 типа – циклического гуанозинмонофосфата – обусловлен его высокой биодоступностью. Максимальная концентрация в плазме достигается в среднем через 2 часа после приема внутрь.

Скорость и степень всасывания не зависят от приема пищи. Не имеет клинически значимого эффекта время приема препарата. Эти показатели существенно повышают комплаентность лечения. Равновесная концентрация устанавливается в плазме после 5 дней приема препарата.

По данным контрольного исследования, через 2 месяца лечения сумма баллов по шкале оценки симптомов хронического простатита по версии Национального института здоровья США NIH-CPSI (National Institute of Health Chronic Prostatitis Symptom Index) у всех пациентов в среднем составила 17 (10–30) баллов. В группе, которая получала лечение ингибитором ФДЭ-5 в дозировке 5 мг 1 р/сут, сумма баллов значительно уменьшилась ($p=0,005$) (применен критерий Манна – Уитни) (рис. 1). В группе пациентов, получавших другие методы лечения, изменения были менее значимыми ($p=0,06$) (рис. 2).

Таким образом, традиционные методы лечения хронического простатита, направленные на улучшение локальной микроциркуляции, продолжают оставаться эффективными, однако курсовое назначение ингибитора ФДЭ-5 позволяет целенаправленно влиять на механизмы патогенеза, обусловленные дефицитом окиси азота.

Заключение

Простатит представляет собой серьезную проблему вследствие не только распространенности,

но и склонности к хроническому течению. Рецидивы воспаления оказывают неблагоприятное влияние на эректильную функцию, состояние нервно-мышечного аппарата промежности, периферическую и центральную нервную систему. Таким образом, хронический патологический процесс приводит к значимому снижению качества жизни мужчин практически всех возрастов.

Основой лечения воспаления предстательной железы на сегодняшний день является антибактериальная терапия с применением фторхинолонов. С целью снижения ирритативной симптоматики со стороны нижних мочевых путей целесообразно применение альфа-адреноблокаторов. Обосновано применение препаратов других фармакологических групп (нестероидных противовоспалительных препаратов, растительных экстрактов и др.). Совершенствуются физиотерапевтические методы лечения.

Эффективность применения ингибиторов ФДЭ-5 у больных хроническим простатитом подтверждает клиническую значимость дефицита эндотелиальной и нейрональной окиси азота в поддержании патологического процесса. Наличие симптомов в отсутствие воспаления еще раз это доказывает и позволяет применять курсовой прием ингибиторов ФДЭ-5.

Следует помнить, что пациенты с хроническим простатитом / синдромом хронической тазовой боли нуждаются не только в подтверждении диагноза, но

Урология



и в проведении дифференциальной диагностики с целью поиска возможных источников симптомов заболевания. Это могут быть заболевания прямой кишки,

нервно-мышечные синдромы, функциональные расстройства нервной системы. Таким образом, комплексный и индивидуальный подход к диагностике, выбору

метода лечения и профилактике позволит добиться максимальной эффективности терапии и продолжительной ремиссии заболевания. ☺

Литература

1. Лоран О.Б., Велиев Е.И., Живов А.В. Хронический простатит – одна болезнь? // Урология. 2009. № 1. С. 70–75.
2. Batstone G.D., Doble A. Chronic prostatitis // Curr. Opin. Urol. 2003. Vol. 13. № 1. P. 23–29.
3. Nickel J.C. Clinical evaluation of the patient presenting with prostatitis // Eur. Urol. Suppl. 2003. Vol. 2. № 2. P. 11–14.
4. Krieger J.N., Egan K.J. Comprehensive evaluation and treatment of 75 men referred to chronic prostatitis clinic // Urology. 1991. Vol. 38. № 1. P. 11–19.
5. Nickel J.C. CP/CP/PPS. The biomedical model has failed! So, what's next? // Contemp. Urol. 2006. Vol. 1. P. 31–39.
6. Marmar J.L., Katz S., Praiss D.E. et al. Semen zinc levels in infertile and postvasectomy patients and patients with prostatitis // Fertil. Steril. 1975. Vol. 26. № 11. P. 1057–1063.
7. Mears E.M., Stamey T.A. Bacteriological localisation patterns in bacterial prostatitis and urethritis // Invest. Urol. 1968. Vol. 5. P. 492–518.
8. Молочков В.А., Ильин И.И. Хронический уретрогенный простатит. М.: Медицина, 1998. 288 с.
9. Яковлев С.В., Деревянко И.И. Инфекция мочевыводящих путей: учебно-методическое пособие для врачей. М., 2001. 78 с.
10. Naber K.G., Morrissey I., Ambler J.E. Urinary tract infection and fluoroquinolones. London: P. Science Press Ltd., 2000. 51 p.
11. Лопаткин Н.А., Перепанова Т.С. Рациональная фармакотерапия в урологии. М., 2006. С. 326–330.
12. Alexander B., Propert K.J., Schaeffer A.J. et al. Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/cronic pelvic pain syndrome: a randomized double blind trial // Ann. Intern. Med. 2004. Vol. 141. № 8. P. 581–589.
13. Nickel J.C., Narayan P., Mac Kay J. et al. Treatment of chronic prostatitis/cronic pelvic pain syndrome: a randomized double blind trial // J. Urol. 2004. Vol. 171. № 4. P. 1594–1597.
14. Takeda M., Tang R., Shapiro E. et al. Effects of nitric oxide on human and canine prostates // Urology. 1995. Vol. 45. № 3. P. 440–446.
15. Hedlund P., Larsson B., Alm P. et al. Nitric oxide synthase-containing nerves and ganglia in the dog prostate: comparison with other transmitters // Histochem. J. 1996. Vol. 28. № 9. P. 635–642.
16. Hedlund P., Ekström P., Larsson B. et al. Heme oxygenase and NO-synthase in the human prostate: relation to adrenergic, cholinergic and peptidecontaining nerves // J. Auton. Nerv. Syst. 1997. Vol. 63. № 3. P. 115–126.
17. Bloch W., Klotz T., Loch C. et al. Distribution of nitric oxide synthase implies a regulation of circulation, smooth muscle tone, and secretory function in the human prostate by nitric oxide // Prostate. 1997. Vol. 33. № 1. P. 1–8.
18. Uckert S., Kuthe A., Jonas U. et al. Characterization and functional relevance of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes of the human prostate // J. Urol. 2001. Vol. 166. № 6. P. 2484–2490.
19. Klotz T., Mathers M.J., Bloch W. et al. Nitric oxide based influence of nitrates on micturition in patients with benign prostatic hyperplasia // Int. Urol. Nephrol. 1999. Vol. 31. № 9. P. 335–341.
20. Винаров А.З., Ахвледиани Н.Д. Применение вardenafila в терапии хронического простатита // Врач. 2009. № 6. С. 18–21.
21. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Ахвледиани Н.Д. Применение вardenafila в комбинированном лечении больных хроническим бактериальным простатитом // Урология. 2008. № 6. С. 52–55.
22. Есилевский Ю.М., Аляев Ю.Г., Крупинов Г.Е. и др. Левитра в лечении больных хроническим простатитом, ассоциированным с сексуальной дисфункцией // Урология. 2006. № 6. С. 18–22.

Administration of phosphodiesterase-5 inhibitor in rehabilitation of patients with chronic prostatitis

P.V. Glybochko, Yu.G. Alyayev, A.Z. Vinarov, Yu.L. Demidko, N.D. Akhvediani, A.M. Bayduvaliyev
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, The Research Institute of Urology and Reproductive Health of Human

Contact person: Yury Leonidovich Demidko, demidko1@mail.ru

Epidemiology, etiology and pathogenesis of chronic prostatitis as well as its classification are discussed in the paper. Methods of diagnostics and treatment of this condition are characterized. It is noted that antibiotics, mainly fluoroquinolones, are considered as a first line therapeutic agents used in treatment of chronic prostatitis. Possibility to administer phosphodiesterase-5 inhibitors is discussed in order to improve local blood flow inside prostate as well as to correct pathogenetic factors of chronic inflammation.

Key words: chronic prostatitis, erectile function, phosphodiesterase-5 inhibitors



МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«Человек и его здоровье»

План конференций и выставок на первое полугодие 2014 года

ДАТА	МЕРОПРИЯТИЕ	ОРГАНИЗАТОРЫ	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ
27–28 февраля	VII Российская конференция «ГЛАУКОМА: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА»	<ul style="list-style-type: none">■ Комитет по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга■ Российское глаукомное общество■ МОО «Ассоциация врачей-офтальмологов»■ СЗГМУ им. И.И. Мечникова■ МОО «Человек и его здоровье»	Санкт-Петербург, отель «Парк Инн Пулковская» (пл. Победы, д. 1)
15–18 апреля	XIII Всероссийская научно-практическая конференция «ПОЛЕНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ» с обучающим курсом WFNS	<ul style="list-style-type: none">■ РНХИ им. проф. А.Л. Поленова■ ВмедА им. С.М. Кирова■ СЗГМУ им. И.И. Мечникова■ Ассоциация нейрохирургов России■ МОО «Человек и его здоровье»	Санкт-Петербург, отель «Парк Инн Прибалтийская» (ул. Кораблестроителей, д. 14)
28–30 апреля	Международная научно-практическая конференция «ТОРАКАЛЬНАЯ РАДИОЛОГИЯ»	<ul style="list-style-type: none">■ Минздрав России■ Медицинская академия последипломного образования■ Российское общество торакальных радиологов■ Санкт-Петербургское радиологическое общество■ МОО «Человек и его здоровье»	Москва, отель «Рэдиссон САС Славянская» (пл. Европы, д. 3)
11–18 мая	Международный образовательный проект Всероссийской Гильдии протезистов-ортопедов с посещением профильных учреждений и выставки «OTWorld»	<ul style="list-style-type: none">■ ВОО «Гильдия протезистов-ортопедов»■ Российское отделение ISPO■ МОО «Человек и его здоровье»	Германия, Лейпциг
19–23 мая	14-й Конгресс Ассоциации франкоязычных ортопедов (AOLF)	<ul style="list-style-type: none">■ Российская группа Ассоциации франкоязычных ортопедов■ Российский научный центр■ «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова■ МОО «Человек и его здоровье»	Санкт-Петербург, отель «Парк Инн Пулковская» (пл. Победы, 1)
28–31 мая	Научно-практическая конференция с международным участием «Женщина и ВИЧ», посвященная 135-летию Республиканской клинической инфекционной больницы	<ul style="list-style-type: none">■ Научно-практический центр профилактики и лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и детей Республиканской клинической инфекционной больницы■ Правительство Санкт-Петербурга■ Комитет по здравоохранению Ленинградской области	Санкт-Петербург, отель «Парк Инн Пулковская» (пл. Победы, 1)
5–6 июня	Обучающий курс EASL «Белые ночи гепатологии – 2014»	<ul style="list-style-type: none">■ Международная ассоциация EASL■ МОО «Человек и его здоровье»	Санкт-Петербург, отель «Парк Инн Пулковская» (пл. Победы, 1)

**ВО ВРЕМЯ МЕРОПРИЯТИЙ БУДУТ ОРГАНИЗОВАНЫ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ВЫСТАВКИ.
ПРИГЛАШАЕМ КОМПАНИИ К УЧАСТИЮ!**



Опыт применения таргетных препаратов у больных метастатическим раком почки

А.М. Иванов

Адрес для переписки: Алексей Михайлович Иванов, twicehero@mail.ru

В статье представлен опыт лечения больных метастатическим раком почки с использованием таргетной терапии. Предлагается определять стратегию терапии, учитывая не только рекомендации по очередности назначения таргетных препаратов в зависимости от прогноза заболевания, но и индивидуальные реакции больного, а также эффективность препаратов в каждом конкретном случае.

Ключевые слова: метастатический рак почки, таргетная терапия, сунитиниб

Лечение больных раком почки является одной из актуальных проблем онкоурологии. Рак почки занимает ведущее место в структуре онкоурологических заболеваний, а по темпам прироста заболеваемости стоит на втором месте среди онкологических заболеваний. В России за 2011 г. выявлено около 20 тысяч больных со злокачественными новообразованиями почки [1].

Основным методом лечения рака почки остается хирургический, но, по данным статистики, у большого количества больных, перенесших радикальные операции, в последующем диагностируется прогрессирование заболевания. В последние годы использование таргетных препаратов позволило достичь безусловных успехов в лечении пациентов с метастатическим раком почки. Быстро развивающаяся практика лечения таргетными препаратами дает надежду тяжелой категории больных метастатическим раком почки на продление

жизни и улучшение контроля над заболеванием.

Несмотря на то что уже существуют рекомендации последовательного назначения таргетных препаратов с учетом прогноза заболевания, в большом количестве случаев приходится подбирать терапию индивидуально, оценивая эффективность препарата и реакции каждого больного. Проиллюстрируем эти утверждения конкретными клиническими примерами.

Клинический случай 1

Этот клинический случай представляет, на наш взгляд, типичный пример развития заболевания у больных раком почки.

Больной А., диагноз: «рак правой почки T3N0M0».

Диагноз установлен в ноябре 2011 г. при обследовании по поводу жалоб на боли в правом подреберье. Компьютерная томография (КТ) показала опухоль в правой почке 90 × 70 мм с прорастани-

ем капсулы почки. Радикальная нефрэктомия справа произведена 14.02.2012. Гистологическое заключение № 7417-33/12-10: почечно-клеточный светлоклеточный рак.

В октябре 2012 г. на КТ выявлено прогрессирование заболевания: метастазы в легкие, внутригрудные лимфоузлы. Статус по шкале оценки общего состояния онкологического больного Восточной объединенной группы онкологов (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 0–1, прогноз расценен как неблагоприятный. С учетом гистологического типа опухоли больному назначена таргетная терапия сунитинибом 50 мг/сут с 28.11.2012. Лечение переносил удовлетворительно. Побочные эффекты были выражены умеренно (1-я степень), в основном они проявлялись кожной токсичностью и изжогой. Больной получал терапию антацидами с положительным эффектом. С целью коррекции кожных реакций были назначены увлажняющие кремы. Уменьшения дозы препарата не потребовалось. Больной продолжил лечение.

Контрольное обследование (КТ органов грудной и брюшной полости) через два месяца показало уменьшение размеров очагов в легких. Новые очаги не выявлены. Это было расценено как частичный ответ на проводимую терапию.

При последующих контрольных обследованиях признаков прогрессирования заболевания не определялось. Больной получает



терапию сунитинибом по настоящее время (в течение 12 месяцев), переносимость оценивается как хорошая. С учетом хорошего клинического эффекта проводимой терапии и умеренных токсических проявлений решено продолжить терапию сунитинибом в дозе 50 мг/сут.

Клинический случай 2

Больной Т., 1950 г.р. Рак правой почки T2N0M0, диагноз установлен в 2002 г.

30.05.2002 выполнена радикальная нефрэктомия справа. Гистологическое заключение: светлоклеточный почечно-клеточный рак. Послеоперационный период протекал без осложнений. В дальнейшем проводилось динамическое наблюдение за пациентом.

В апреле 2010 г. больной отметил появление кровянистых выделений из полости носа. При осмотре у оториноларинголога в поликлинике заподозрена опухоль левой половины носовой полости. Больной поступил в лор-отделение онкологического стационара для морфологической верификации диагноза. На момент поступления в стационар у больного в связи с учатившимися носовыми кровотечениями отмечалась анемия 1-й степени. При неоднократных попытках пункции опухоли левой половины носа гистологический материал получен не был, установить морфологию опухоли не удалось. Продолжала усугубляться анемия (гемоглобин 92 г/л). Больному была выполнена передняя тампонада левой половины носовой полости. По данным КТ органов грудной клетки и брюшной полости определены множественные метастазы в легкие, метастаз в единственную левую почку (рис. 1).

Больной выписан под наблюдение онколога по месту жительства с рекомендациями симптоматической терапии. Несмотря на то что морфологического материала получено не было, опухоль в носовой полости, очаговые образования в легких и опухоль в единственной левой почке были расценены

как метастазы почечно-клеточного рака. Единственным вариантом лечения на тот момент в условиях онкодиспансера была иммунотерапия интерфероном, который и был назначен больному в дозе 6 млн ЕД 3 раза в неделю подкожно.

Лечение больной переносил удовлетворительно, отметил значительное уменьшение кровянистых выделений из полости носа. Боли уменьшились. Признаков увеличения опухолевых очагов в легких и единственной левой почке не было выявлено. Однако полностью кровянистые выделения не прекратились, что сопровождалось снижением уровня гемоглобина до 87 г/л. С целью коррекции анемии были назначены эритропоэтины и препараты железа, а также продолжена гемостатическая терапия. Это дало положительный эффект: уровень гемоглобина поднялся до 95 г/л.

В марте 2011 г. больной был срочно госпитализирован в стационар с профузным носовым кровотечением. По жизненным показаниям 05.03.2011 выполнена перевязка наружной сонной артерии слева. Кровотечение остановлено. На момент госпитализации лечение интерфероном продолжалось в течение 10 месяцев.

24.03.2011 выполнена электрорезекция опухоли левой половины носовой полости. При гистологическом исследовании выявлена хемодектома с поверхностным некрозом новообразования. Препараты были отправлены на иммуногистохимическое исследование, по результатам которого установлена принадлежность опухоли к светлоклеточному почечно-клеточному раку. С учетом данных гистологии больному назначена таргетная терапия бевацизумабом и интерфероном с июля 2011 г. Статус по ECOG – 0–1. Лечение переносил удовлетворительно. Так как носовые кровотечения были купированы, уровень гемоглобина повысился до 132 г/л. Терапия продолжалась в течение 5 месяцев.

В ноябре 2011 г. выявлены метастазы во внутригрудные лимфо-

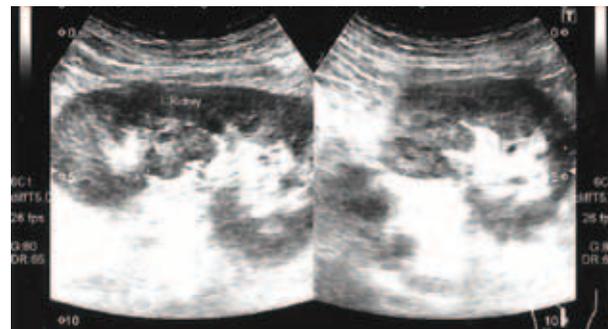


Рис. 1. Множественные метастазы в легкие, метастаз в единственную левую почку

узлы (по данным КТ органов грудной клетки). Метастазы в легкие и левую почку были без динамики. Было принято решение о смене таргетного препарата. С ноября 2011 г. начата терапия сорафенибом 800 мг/сут. Лечение больной переносил удовлетворительно в течение 4 месяцев.

Однако при контрольном осмотре в феврале 2012 г. выявлены метастазы в ткани передней стенки брюшной полости. Диагноз подтвержден ультразвуковым исследованием (УЗИ), выполнена тонкоигольная пункция этих очагов под контролем УЗИ (рис. 2). Гистологическое заключение № 3094-99: почечноклеточный рак. Лечение сорафенибом прервано. По семейным обстоятельствам больной не явился на контрольный прием сразу после получения результатов пункции. При следующем обращении в мае 2012 г. выявлены умеренный рост очагов в мягких тканях передней стенки брюшной полости (по данным УЗИ) и увеличение внутригрудных лимфоузлов (по данным КТ органов грудной клетки).

Учитывая прогрессирование болезни после двух линий таргетной терапии, больному назначена терапия ингибитором mTOR (mammalian target of rapamycin – мишень рапамицина в клетках млекопитающих) эверолимусом 10 мг/сут с мая 2012 г. Лечение больной переносил удовлетворительно. Однако при очередном обследовании в сентябре 2012 г. выявлено прогрессирование заболевания: появление нового очага и увеличение ранее определяемых



Рис. 2. Метастаз в мягкие ткани

метастатических очагов в мягких тканях передней брюшной стенки и метастаза в единственную левую почку. Таким образом, терапия эверолимусом продолжалась около 4 месяцев и была прервана в связи с прогрессированием заболевания. Общее состояние больного оставалось удовлетворительным (оценка по ECOG – 0).

С учетом прогрессирования заболевания и удовлетворительного общего состояния больного решено продолжить таргетную терапию. Был выбран сунитиниб с учетом наиболее широкого спектра действия препарата на тирозинкиназы, а также на все известные рецепторы к факторам роста тромбоцитов (platelet-derived growth factor, PDGF)

и эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), участвующие в процессе роста опухоли, патологическом ангиогенезе и метастазировании [2–4].

С сентября 2012 г. больной начал принимать сунитиниб в дозе 50 мг/сут. Лечение переносил удовлетворительно с умеренными проявлениями артериальной гипертонии.

При контрольном обследовании у больного в ноябре 2012 г. отмечена положительная динамика: уменьшились размеры очагов в мягких тканях и очага в единственной левой почке. КТ органов грудной клетки показало уменьшение внутригрудных лимфоузлов, что было расценено как частичный ответ. С учетом этих данных и хорошей переносимости препарата лечение продолжено в той же дозе. При контрольном обследовании в январе 2013 г. выявлена стабилизация заболевания, решено продолжить терапию сунитинибом 50 мг/сут. В настоящее время больной продолжает прием сунитиниба 50 мг/сут с положительной динамикой и удовлетворительной переносимостью лечения в течение 14 месяцев.

Данный клинический пример подтверждает тот факт, что даже

с учетом прогностических факторов предсказать ответ конкретного пациента на назначение препарата очень трудно. К счастью, арсенал таргетных препаратов в настоящее время позволяет достаточно эффективно лечить больных с метастатическим раком почки, добиваясь длительной стабилизации.

Заключение

Следует подчеркнуть, что каждый больной метастатическим раком почки нуждается в индивидуальном подходе, кроме того, необходимо тщательно контролировать ход лечения таргетными препаратами. Несмотря на наличие рекомендаций по использованию таргетной терапии у таких больных с учетом прогностических факторов, реальные клинические ситуации не всегда позволяют следовать стандартным рекомендациям. Решающее значение имеет опыт врача, проводящего таргетную терапию, и его взаимодействие со специалистами, осуществляющими обследование пациента в контрольные сроки при проведении терапии, при условии строгого соблюдения этих сроков обследования, что особенно актуально для отечественной клинической практики. ☺

Литература

1. Широкоград В.И., Махсон А.Н., Борисов В.И. и др. Первые результаты таргетной терапии при раке почки в Москве // Онкоурология. 2013. № 3. С. 24–29.
2. Roigas J. Clinical management of patients receiving tyrosine kinase inhibitors for advanced renal cell carcinoma // Eur. Urol. Suppl. 2008. Vol. 7. № 9. P. 593–600.
3. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 22. P. 3584–3590.
4. Kollmannsberger C., Soulieres D., Wong R. et al. Sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma: recommendations for management of side effects // Can. Urol. Assoc. J. 2007. Vol. 1. Suppl. 2. P. S41–S54.

Experience with targeted therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma

A.M. Ivanov

Oncologic dispensary No. 5, Moscow

Contact person: Aleksey Mikhaylovich Ivanov, twicehero@mail.ru

The article presents experience with sequential targeted therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma. During therapy choice, prognosis-based recommendations on the sequence of targeted agents, individual drug tolerance and efficacy should be taken into account.

Key words: metastatic renal-cell carcinoma, targeted therapy, sunitinib

СУТЕНТ®: доказанная эффективность в 1-й и 2-й линиях терапии распространенного и/или метастатического почечно-клеточного рака¹⁻⁴

- ♦ **медиана общей выживаемости превышает 2 года** в первой линии терапии ($p < 0,051$)³
- ♦ **более чем в 2 раза увеличивает выживаемость без прогрессирования** по сравнению с интерфероном α : 11 месяцев vs 5 месяцев ($p < 0,001$)²⁻³
- ♦ **до 4-х раз увеличивает объективный ответ опухоли на терапию** по сравнению с интерфероном α : 47% vs 12%³

Литература: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Сутент® (ЛСР-002516/07-180512). 2. Motzer RJ et al. N Engl J Med 2007; 2(356): 115-124. 3. Motzer RJ et al. J Clin Oncol, 2009; 27: 3584-3590. 4. Motzer RJ et al. J Clin Oncol. 2006; 24:16-24.

Краткое описание препарата Сутент®

Регистрационный номер: ЛСР-002516/07-180512

Международное непатентованное название: сунитиниб (sunitinib)

Лекарственная форма: капсулы

Состав: 1 капсула содержит:

Активное вещество: сунитиниб малат 16,7 мг, 33,4 мг или 66,8 мг, что соответствует 12,5 мг, 25 мг или 50 мг сунитиниба.

Вспомогательные вещества: маннитол, кроскармеллоза натрия, повидон, магния стеарат.

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевое средство, ингибитор протеин-тирозинкиназы.

Код АТХ: L01XE04

Показания к применению

- Гастроинтестинальные стромальные опухоли при отсутствии эффекта от терапии иматинибом вследствие резистентности или непереносимости;
- Распространенный и/или метастатический почечноклеточный рак у пациентов, не получавших ранее специфического лечения;
- Распространенный и/или метастатический почечноклеточный рак при отсутствии эффекта от терапии цитокинами;
- Нерезектабельные или метастатические высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы у взрослых с прогрессированием заболевания.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к сунитинибу или другим компонентам препарата;
- Беременность и период кормления грудью;
- Детский возраст (эффективность и безопасность препарата Сутент® у детей не установлена).

С осторожностью

Сунитиниб следует применять с осторожностью у пациентов с удлинением интервала Q-T в анамнезе, у пациентов, принимающих антиаритмические препараты, или у пациентов с соответствующими заболеваниями сердца, брадикардией или нарушениями электролитного баланса, а также при почечной или печеночной недостаточности.

Способ применения и дозы

Внутрь. Прием препарата не зависит от приема пищи. Гастроинтестинальные стромальные опухоли, распространенный и/или метастатический почечноклеточный рак. Рекомендуемая доза препарата Сутент® составляет 50 мг в день внутрь в течение 4 недель с последующим перерывом в 2 недели (режим 4/2). Полный цикл терапии составляет 6 недель. В зависимости от индивидуальной переносимости и безопасности доза препарата Сутент® может быть уменьшена или увеличена на 12,5 мг и должна составлять не более 75 мг и не менее 25 мг. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. Рекомендуемая доза препарата составляет 37,5 мг ежедневно без перерыва.

В зависимости от индивидуальной переносимости и безопасности доза препарата Сутент® должна составлять не более 50 мг в день.

Применение у детей: эффективность и безопасность препарата Сутент® у детей не установлена.

Применение у пациентов пожилого возраста: коррекция дозы не требуется.

Применение у больных с нарушением функции печени: при повышении уровней АСТ и/или АЛТ, превышающих верхнюю границу нормы менее чем в 2,5 раза или, в случае повышения этих показателей вследствие основного заболевания, менее чем в 5 раз коррекция дозы не требуется.

Применение у больных с нарушением функции почек: у больных почечной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени (в том числе при проведении гемодиализа) не требуется коррекции начальной дозы препарата.

Побочное действие

Наиболее важными серьезными побочными явлениями, связанными с лечением препаратом Сутент®, являются: легочная эмболия (1%), тромбоцитопения (1%), опухолевое кровотечение (0,9%), фебрильная нейтропения (0,4%) и артериальная гипертензия (0,4%).

Наиболее частыми побочными явлениями всех степеней, связанными с лечением препаратом Сутент®, (отмеченными более чем у 20% пациентов) являлись уста-

СУТЕНТ®
сунитиниб

Оригинальное наименование

лость, желудочно-кишечные нарушения, такие как диарея, тошнота, стоматит, диспепсия и рвота, а также нарушение пигментации кожи; сыпь; синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии; сухость кожи; изменение окраски волос; воспаление слизистых оболочек; астения, нарушение вкуса и анорексия.

Передозировка

Специфического антидота не существует. При передозировке лечение симптоматическое. При необходимости, рекомендуется вызвать рвоту или провести промывание желудка.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата Сутент®.

Pfizer Oncology

Представительство компании в России:
Пфайзер Эйч. Сл. Пил. Корпорэйшн
Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10
Тел.: (495) 287 50 00; Факс: (495) 287 53 00



Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова,
НИИ уронефрологии
и репродуктивного
здоровья человека

Опыт применения ПРОфертила при лечении мужского фактора бесплодия

А.З. Винаров, Р.Р. Харчилава, Л.Г. Спивак, Н.З. Гафаров

Адрес для переписки: Наиль Зикафович Гафаров, urogafarov@gmail.com

Авторами статьи проведено первое в Российской Федерации исследование комплекса микроэлементов, влияющего на сперматогенез, – ПРОфертила, давно и успешно использующегося в Европе у мужчин с нарушениями фертильности. По результатам исследования, применение ПРОфертила у пациентов с мужским фактором бесплодия позволяет улучшить параметры спермограммы и оплодотворяющую способность сперматозоидов.

Ключевые слова: бесплодный брак, мужское бесплодие, микронутриенты, микроэлементы, ПРОфертил

Мужское бесплодие: причины и возможности медикаментозного лечения

ВОЗ определяет репродуктивное здоровье как отсутствие нарушений репродуктивных функций у мужчины и женщины, подразумевая физическое, психическое и социальное благополучие обоих партнеров [1]. У 15% сексуально активных пар беременность не наступает в течение 1 года половой жизни без предохранения. В конечном итоге 5% пар остаются бездетными, несмотря на пред-

принимаемые попытки лечения. Мужской фактор, или изменение качества эякулята, является причиной бесплодного брака в 30–50% случаев [1, 2]. Различают абсолютное бесплодие, определенное неизлечимыми изменениями в половом аппарате мужчины (дефекты развития, оперативное удаление половых желез, травмы и т.д.), и относительное, причины которого могут быть устранены. Причинами мужского бесплодия могут быть варикоцеле, уроге-

нитальные инфекции, крипторхизм, расстройства семяизвержения и эрекции, эндокринные и генетические нарушения, иммунологические факторы [3]. Необходимо отметить, что в 30–40% случаев этиологический фактор, вызывающий нарушение в спермограмме пациента, не определяется [3]. Для терапии идиопатического мужского бесплодия применялись различные методы, в том числе применение гонадотропинов или антиэстрогенов. Однако результаты такого лечения, по данным разных авторов, остаются противоречивыми [4, 5]. Недавний обзор исследований, направленный на поиск рационального лечения мужчин с идиопатическим фактором бесплодия, проведенных за последние 20 лет, показал отсутствие эффективности терапии андрогенами, гонадотропинами, антиэстрогенами и ингибиторами ароматаз [6]. Хотя этиология снижения параметров спермограммы у мужчин с идиопатическим бесплодием не



достаточно ясна, можно с уверенностью утверждать, что данное состояние является мультифакторным. Нарушение сперматогенеза и снижение качества спермы могут быть обусловлены генетической предрасположенностью, факторами окружающей среды, образом жизни, вредными привычками и др.

На протяжении ряда лет в комплексной терапии нарушений фертильности большое внимание уделяется применению различных препаратов растительного происхождения. Большинство компонентов, необходимых для синтеза ДНК и сперматогенеза, поступают в организм с пищей. Таким образом, достаточная концентрация требуемых микроэлементов может оказывать существенное влияние на качество спермы и репродуктивную способность мужчины. Недавний Кохрановский обзор, посвященный применению антиоксидантов у мужчин с идиопатическим фактором бесплодия, показал, что подобная терапия способствует повышению частоты наступления беременности партнерш пациентов и рождению здоровых детей. При этом не было отмечено ни одного выраженного побочного эффекта, связанного с приемом микроэлементов [7]. В этой связи представляется интересным изучить влияние приема комбинированных препаратов, содержащих различ-

ные микроэлементы, на фертильность мужчин.

Цель исследования

Целью нашего исследования была оценка клинической эффективности приема комплекса микроэлементов ПРОФертил (производство Lenus Pharma GmbH, Вена, Австрия) пациентами с идиопатическим мужским бесплодием. ПРОФертил содержит 8 основных микроэлементов, необходимых для лечения таких пациентов: L-карнитин, L-аргинин, цинк, витамин Е, глутатион, селен, коэнзим Q₁₀ и фолиевую кислоту. Продолжительность исследуемого периода составила 3 месяца в связи с тем, что цикл полного созревания сперматозоида занимает около 74 дней.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. В исследование были включены 43 пациента 25–42 лет с установленным мужским фактором бесплодия и жалобами на бесплодный брак не менее трех лет. У многих были диагностированы следующие нарушения в спермограмме: у 2 пациентов – азооспермия, у 12 – олигоастенотератозооспермия, у 8 – тератозооспермия, у 8 – олигозооспермия, у 2 – астенозооспермия, у 6 – олигоастенозооспермия, у 5 – асте-

нотератозооспермия. Помимо количественных и качественных нарушений в спермограммах, у 5 пациентов исходно была выявлена пиоспермия, по поводу которой проводилась антибактериальная и противовоспалительная терапия с эффектом.

Пациентам, в зависимости от нарушений спермограммы и показаний, выполнялись следующие клиничко-лабораторные исследования: ультразвуковое исследование органов мочеполовой системы, анализ секрета простаты, анализ уровня гормонов, генетический анализ мужского фактора бесплодия. При обследовании, проведенном и в начале, и по окончании настоящего исследования, патологических изменений в уровне гормонов, генетическом анализе, ультразвуковом исследовании выявлено не было. Все пациенты были разделены на 2 группы путем рандомизации с применением генератора случайных чисел. Первую группу составили 23 пациента, в терапию которых включали ПРОФертил по 1 капсуле 2 раза в день в течение 3 месяцев. Во вторую группу (контроль) вошли 20 мужчин.

В ходе последующих визитов (4-я, 8-я, 12-я неделя) оценивали результаты спермограммы, обследовали партнерш пациентов на наличие беременности. На каждом визите фиксировали наличие нежелательных явлений. Общий анализ крови и мочи, а также уро-

Таблица. Результаты спермограммы пациентов, принимавших ПРОФертил, и пациентов в контрольной группе

Показатели спермограммы	Нижняя граница нормы (ВОЗ, 2010)	Исходные значения		Через 12 недель		Эффективность, %	
		ПРОФертил	Контроль	ПРОФертил	Контроль	ПРОФертил	Контроль
Общий объем, мл	1,5	0,8	0,82	1,1	0,9	37,5	9,8
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	15	9,2	9,6	15,2	9,9	65,2	3,1
Подвижные сперматозоиды, (категория А+В), %	50	16,6	16,4	25,4	17,4	53	6,1
Сперматозоиды с нормальной морфологией, %	4	1,3	1,33	2,2	1,4	69,2	5,3



вень глюкозы и креатинина в сы-
воротке оценивались до и после
исследования.

Критерием эффективности про-
водимой терапии было улуч-
шение параметров спермограм-
мы, наступление беременности
у партнерши пациента.

Результаты и их обсуждение

Всего в исследовании приняли
участие 43 пациента с идиопати-
ческим мужским бесплодием.
Партнерши всех пациентов были
обследованы гинекологом-репро-
дуктологом: был исключен жен-
ский фактор бесплодия. Средний
возраст пациентов, включен-
ных в исследование, составил
33,5 ± 0,49 лет.

23 пациента прошли курс лечения
ПРОфертилом и 20 мужчин соста-
вили группу контроля. Основные
показатели спермограммы у паци-

ентов из группы ПРОфертила до-
стоверно отличались от таковых
у мужчин, включенных в груп-
пу контроля. У одного пациен-
та с азооспермией из основной
группы в спермограмме были об-
наружены сперматозоиды. У ос-
тальных пациентов данной груп-
пы было отмечено значительное
улучшение всех параметров спер-
мограммы. Сводные данные иссле-
дования представлены в таблице,
также указаны нижние границы
нормальных параметров спермо-
граммы по данным ВОЗ (2010) [1].
Следует отметить тот факт, что ни
у одного пациента не отмечалось
нежелательных эффектов на фоне
приема ПРОфертила. Никто из
пациентов не отказался от приема
ПРОфертила до завершения ис-
следования, что говорит не только
о высокой безопасности комплекса,
но и об удобстве его применения.

Телефонный опрос пациентов,
проведенный через 6 месяцев
после окончания исследования,
выявил, что у партнерш 7 пациен-
тов, принимавших ПРОфертил,
наступила беременность. В груп-
пе контроля беременностей отме-
чено не было.

Выводы

Применение ПРОфертила у па-
циентов в бесплодном браке
с мужским фактором бесплодия
позволяет улучшить параметры
спермограммы и оплодотворяю-
щую способность сперматозоидов.
В настоящее время определение
места и значения лекарственных
средств, содержащих комплекс-
ные микроэлементы, в терапии
нарушений фертильности акту-
ально и может способствовать оп-
тимизации лечения столь слож-
ной категории больных. ☺

Литература

1. WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male / World Health Organization / Cambridge: Cambridge University Press, 2000. 91 p.
2. Nieschlag E. Classification of andrological disorders // Andrology. Male reproductive health and dysfunction / Ed. by E. Nieschlag, H.M. Behre. 2nd ed. Berlin: Springer Verlag, 2010. P. 83–87.
3. Jungwirth A., Giwercman A., Tournaye H. et al. European Association of Urology Guidelines on Male Infertility: the 2012 Update // Eur. Urol. 2012. Vol. 62. № 2. P. 324–332.
4. Foresta C., Bettella A., Spolaore D. et al. Suppression of the high endogenous levels of plasma FSH in infertile men are associated with improved Sertoli cell function as reflected by elevated levels of plasma inhibin B // Hum. Reprod. 2004. Vol. 19. № 6. P. 1431–1437.
5. Paradisi R., Busacchi P., Seracchioli R. et al. Effects of high doses of recombinant human follicle stimulating hormone in the treatment of male factor infertility: results of a pilot study // Fertil. Steril. 2006. Vol. 86. № 3. P. 728–731.
6. Kumar R., Gautam G., Gupta N.P. Drug therapy for idiopathic male infertility: rationale versus evidence // J. Urol. 2006. Vol. 176. № 4. Pt. 1. P. 1307–1312.
7. Showell M.G., Brown J., Yazdani A. et al. Antioxidants for male subfertility // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. Vol. 1. CD007411.

Experience of using PROfertil for treatment of patients with male factor infertility

A.Z. Vinarov, R.R. Kharchilava, L.G. Spivak, N.Z. Gafarov

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

Contact person: Nail Zikafovich Gafarov, urogafarov@gmail.com

Here we present a study that was conducted for the first time in Russian Federation on assessing a drug containing a complex of trace elements that act on spermatogenesis – PROfertil that has successfully been used in Europe in males with fertility disorders. Based on the data of our study it was found that PROfertil administered in patients with male factor infertility let to improve parameters of spermogram as well as semen fertilizing capacity.

Key words: barren marriage, male infertility, micronutrients, trace elements, PROfertil

Как победить

« мужской фактор »

бесплодия ?



ПРОФЕРТИЛ®

сделано
в Австрии

Повышение уровня мужской фертильности с клинически доказанным эффектом

ПРОфертил® применяется для лечения идиопатического бесплодия, при подготовке к применению вспомогательных репродуктивных технологий, в том числе у больных субклиническим варикоцеле.

ПРОфертил® - уникальный комплекс микроэлементов, влияющий на сперматогенез и, как следствие, на способность к оплодотворению.

ПРОфертил® обеспечивает повышение оплодотворяющей способности сперматозоидов: улучшает их морфологию, концентрацию и подвижность.

Суточная доза ПРОфертил®	Регуляция гормонов	Морфология/концентрация	Подвижность сперматозоидов	Капацитация сперматозоидов
Л-карнитин (440 мг)	██████████	██████████	██████████	██████████
Л-аргинин (250 мг)	██████████	██████████	██████████	██████████
Витамин Е (120 мг)	██████████	██████████	██████████	██████████
Фолиевая к-та (800 мкг)	██████████	██████████	██████████	██████████
Цинк (40 мг)	██████████	██████████	██████████	██████████
Селен (60 мкг)	██████████	██████████	██████████	██████████
Глутатион (80 мг)	██████████	██████████	██████████	██████████
Коэнзим Q 10 (15 мг)	██████████	██████████	██████████	██████████

Форма выпуска

упаковка на 1 месяц: 60 капсул или 30 саше. Упаковка на 3 месяца: 180 капсул или 90 саше

Рекомендации по приёму

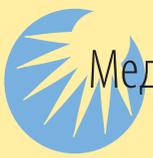
Принимать во время приёма пищи. Продолжительность приёма: 1 месяц. Независимо от формы выпуска, рекомендованный период приёма препарата равен трём месяцам, что обусловлено необходимостью поддержки каждой фазы сперматогенеза.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов препарата. Побочные эффекты в процессе клинических исследований препарата не отмечались.



Дистрибьютор в РФ - ЗАО «Мединторг»
+7 (495) 921-25-15 | profertil@medintorg.ru
123103, Москва, просп. Маршала Жукова, д. 74, к. 2

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



Тестостерон длительного действия: 10 лет пути от исследований к врачебной практике

Клинические проявления дефицита тестостерона у мужчин очень разнообразны (снижение жизненной активности, нарушения эректильной функции, увеличение массы тела, повышение уровня глюкозы крови и др.), в результате чего пациенты продолжают годами получать симптоматическое лечение, при этом причина этих состояний – гипогонадизм – остается недиагностированным. Вместе с тем в арсенале врачей присутствуют препараты для заместительной гормональной терапии, доказавшие свою безопасность и эффективность в коррекции дефицита тестостерона. Актуальные диагностические критерии гипогонадизма и преимущества заместительной гормональной терапии с использованием инъекций тестостерона ундеcanoата (Небидо) обсуждались в рамках симпозиума, организованного при поддержке компании «Байер».



Профессор
С.Ю. Калининко

Проблема своевременного выявления и адекватной терапии гипогонадизма у мужчин сегодня чрезвычайно актуальна. Д.м.н., профессор,

Андрогенный дефицит и здоровье мужчины: что кроется под маской гипогонадизма?

заведующая кафедрой эндокринологии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН Светлана Юрьевна КАЛИНЧЕНКО подчеркнула, что гипогонадизм иногда называют «естественной возрастной особенностью», однако в действительности он представляет собой патологическое состояние, обусловленное снижением секреции половых гормонов.

К лабораторным критериям гипогонадизма относятся, в частности, снижение уровня общего тестостерона ниже 13 нмоль/л. Однако, по данным некоторых экспертов, этот показатель за-

нижен, адекватным пороговым значением для постановки диагноза «гипогонадизм» является уровень общего тестостерона ниже 15 нмоль/л. Если диагностические критерии будут изменены соответствующим образом, многие пациенты получат лабораторное подтверждение своего диагноза и смогут начать соответствующее лечение.

Помимо снижения уровня общего тестостерона, к лабораторным критериям гипогонадизма относятся повышение уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), и лютеинизирующего гормона (ЛГ). Однако поскольку



Сателлитный симпозиум компании «Байер»

определение всех этих показателей не вошло в рутинную практику, многие пациенты сегодня продолжают лечиться от клинических проявлений – масок – гипогонадизма, а не от самого заболевания. Целенаправленную терапию андрогенами в России получают менее 0,01% мужчин. Профессор С.Ю. Калинин отметил, что наиболее типичными масками гипогонадизма являются ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, остеопороз, снижение либидо и эректильная дисфункция, и рассмотрела некоторые из этих состояний более подробно. Снижение уровня тестостерона (возраст-ассоциированное, стресс-ассоциированное или ассоциированное с первичным поражением яичек) запускает процессы, ведущие к развитию ожирения и в дальнейшем метаболического синдрома. Даже в отсутствие жалоб на снижение либидо и других симптомов андрогенодефицита, наличие у пациента ожирения указывает на наличие у него гипогонадизма, поскольку вырабатывается достаточное количество половых гормонов, избыточной массы тела не имеют. Еще одной характерной маской гипогонадизма является хроническая тазовая боль – расстройство, трудно купируемое и резистентное к антибактериальной терапии, назначаемой по поводу ошибочно диагностированного простатита. Хроническая тазовая боль негативно влияет на все сферы жизни пациента, затрудняя его социальную адаптацию и нарушая поведение. Наличие у мужчины данного синдрома может служить основанием для проведения лабораторного исследования уровня тестостерона с целью выявления гипогонадизма. Почему за болевым синдромом может скрываться нехватка тестостерона? Дело в том, что тестостерон обладает мощным анальгетическим эффектом: он

значительно повышает порог болевой чувствительности болевых рецепторов и активно влияет на ноцицепцию. Эффективность использования тестостерона для купирования болевого синдрома неоднократно подтверждалась и в эксперименте, и в клинической практике.

На фоне гипогонадизма зачастую развивается саркопения – атрофическое дегенеративное изменение скелетной мускулатуры, приводящее к постепенной потере мышечной массы и силы. Саркопения пока не включена в международную классификацию болезней, поскольку до недавнего времени роль данного патологического состояния в сохранении здоровья и увеличении продолжительности активной фазы жизни недооценивалась. Однако недавно саркопения была признана одним из пяти основных факторов риска заболеваемости и смертности у лиц старше 65 лет, а значит, своевременное выявление ее и лечение является необходимым условием повышения качества жизни и увеличения ее продолжительности.

С гипогонадизмом тесно связано еще одно серьезное патологическое состояние – инсулинорезистентность. Одновременно со снижением уровня тестостерона у пациентов с гипогонадизмом наблюдается подъем уровня инсулина, поскольку при дефиците тестостерона нарушается потребление глюкозы всеми органами и тканями. Одним из характерных проявлений гиперинсулиемии является потемнение кожи в области локтей и промежности. Это потемнение (*acanthosis nigricans maligna*) относится к паранеопластическим дерматозам и часто сопутствует гиперплазии предстательной железы и раку внутренних органов.

Кроме перечисленных симптомов, гипогонадизм также может стать причиной нарушений мочеиспускания – симптомов нижних мочевых путей (СНМП), особен-

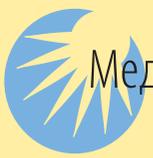
Необходимо изменить парадигму лечения так, чтобы на первом месте в списке назначаемых препаратов оказались не статины, усугубляющие андрогенный дефицит, а препараты половых гормонов, способные реально помочь пациентам с дефицитом тестостерона.

но никтурии. В отсутствие адекватной выработки тестостерона также поражаются конечности и нервы, нарушается работа сосудистой системы.

Основным направлением лечения гипогонадизма является назначение гормональных препаратов. Профессор С.Ю. Калинин напомнила, что главной целью лечения является борьба с клиническими проявлениями гипогонадизма, а не нормализация лабораторных показателей.

Очень часто эндокринологи и андрологи стараются не проводить гормональную терапию без крайней необходимости, поскольку опасаются повышения риска развития рака предстательной железы. Однако при этом они упускают из виду онкогенную активность гипогонадизма и ожирения, патологических состояний, на фоне которых увеличивается вероятность появления злокачественных новообразований различных локализаций: рака почки, колоректального рака, печени, молочной и поджелудочной желез.

По мнению профессора С.Ю. Калинин, сегодня перед врачами стоит глобальная задача изменения парадигмы лечения таким образом, чтобы на первом месте в списке назначаемых препаратов оказались не статины, усугубляющие андрогенный дефицит, а препараты половых гормонов, способные реально помочь пациентам с дефицитом тестостерона.



Профессор
М. Цицман

Распространенность ожирения и сахарного диабета 2 типа в последние десятилетия приобрела характер пандемии. Непрерывно повышается заболеваемость данными патологиями в западных странах, в России, а также в странах Ближнего Востока. Профессор Центра репродуктивной медицины и андрологии (Мюнстер, Германия) Михаэль ЦИЦМАН (Michael Zitzmann) напомнил, что сахарный диабет 2 типа, ожирение, артериальная гипертензия и гиперлипидемия тесно связаны между собой, кроме того, у пациентов мужского пола эти патологии ассоциированы и с гипогонадизмом.

Заместительная гормонотерапия тестостероном: данные клинических исследований и практические аспекты применения

Одним из первых клинических проявлений андрогенодефицита, как правило, становится снижение либидо. Затем появляются метаболические нарушения, в том числе развивается ожирение. Следует отметить, что опасно для здоровья преимущественно висцеральное ожирение, поскольку накопившийся в области талии жир выделяет большие количества биологически активных веществ (ангиотензиноген, резистин, лептин, провоспалительные цитокины), способствующих развитию гипогонадизма, который, в свою очередь, стимулирует дальнейшее прогрессирование ожирения. Возникает порочный круг, причинно-следственные связи в котором до сих пор не вполне ясны, однако уже установлено, что по мере прогрессирования висцерального ожирения и гипогонадизма разорвать порочный круг становится все сложнее.

К лабораторным маркерам гипогонадизма, согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов 2012 г., относятся (помимо уровня общего и свободного тестостерона ниже 12,1 нмоль/л и 243 пмоль/л соответственно) изолированное повышение уровня ЛГ и полиморфизм гена андрогенового рецептора (> 25 GAG-повторов)¹. Последний приводит к нарушению функционирования рецепторов к тестостерону, в результате чего, независимо от концентрации в крови, гормон не достигает органов-мишеней. У пациентов с данной мутацией гипогонадизм может наблюдаться даже при нормальных значениях общего и свободного тестостерона.

По мере снижения уровня тестостерона клинические проявления гипогонадизма становятся все разнообразнее. Конкретные симптомы у отдельных паци-

ентов могут отсутствовать, но в среднем к моменту достижения уровня общего тестостерона ниже 8 нмоль/л, у больных обычно наблюдаются эректильная дисфункция, ожирение, сахарный диабет 2 типа, депрессия, нарушение сна.

Для восстановления эндогенного уровня тестостерона в крови проводится заместительная гормональная терапия с целью обеспечения физиологического воздействия гормона на андрогенозависимые ткани и органы. Эффективность назначения препаратов тестостерона, в частности тестостерона ундеcanoата (Небидо), мужчинам, страдающим ожирением, доказана целым рядом клинических исследований. «В нашем институте Небидо применяется с 1996 г., мы также проводили исследование препарата до его поступления на рынок», – отметил профессор М. Цицман и остановился более подробно на результатах некоторых работ.

В исследовании, проведенном под руководством С.Ю. Калинченко², на фоне применения Небидо наблюдалось стабильное снижение массы тела и уменьшение объема талии, а также, что особенно важно, снижение инсулинорезистентности (рис. 1). Интересный факт, что после первых инъекций индекс массы тела и окружность талии уменьшались у всех больных, в том числе у участников контрольной группы, однако вскоре эффект плацебо исчезал и пациенты возвращались к своему прежнему образу жизни.

Профессор М. Цицман также обратился к результатам крупнейшего многоцентрового исследования IPASS (International Post-Authorization Surveillance Study), в котором приняли участие 1493 пациента из 23 стран мира³. В рамках исследования

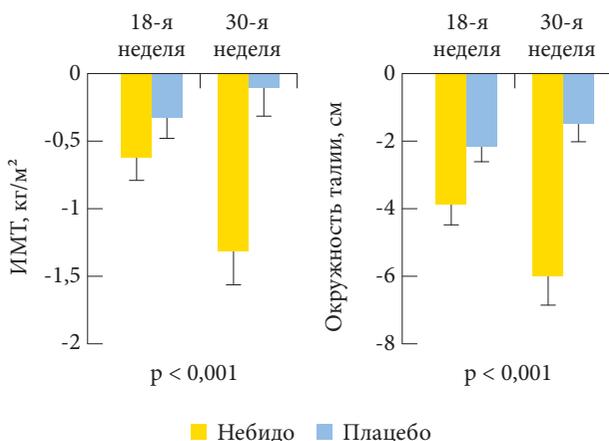


Рис. 1. Динамика индекса массы тела и окружности талии у мужчин с симптоматическим гипогонадизмом на фоне приема Небидо



Сателлитный симпозиум компании «Байер»

участники IPASS получили по 5 инъекций Небидо с интервалом 6 недель между 1-й и 2-й инъекциями, затем с интервалом 12–14 недель. Добиться повышения уровня тестостерона до 15 нмоль/л в большинстве случаев удавалось уже к моменту второй инъекции, затем рост данного показателя замедлялся и к концу курса лечения составлял около 17 нмоль/л. Следует отметить, что концентрация тестостерона в плазме крови на фоне введения данного препарата почти всегда соответствует таковой у мужчин с нормальной гормональной функцией.

На фоне проводимой терапии улучшались не только лабораторные, но и клинические показатели: если изначально высокий или очень высокий уровень либидо наблюдался лишь у 10% (а у 64% половое влечение оценивалось как низкое или очень низкое), то к концу курса эти значения составили 61% и 10% соответственно (рис. 2). Сходным образом инъекции тестостерона ундеcanoата повлияли и на другие показатели, например, на общий уровень жизненной активности, настроения, способности к концентрации внимания и т.д. Последний показатель чрезвычайно важен для пациентов трудоспособного возраста, поскольку от способности сконцентрироваться на своей работе зачастую зависит сама возможность выполнения служебных обязанностей.

Интересно, что в ходе исследования IPASS способность к концентрации внимания возросла даже у тех пациентов, кто получал терапию андрогенами ранее. Это же утверждение справедли-

во в отношении уменьшения тяжести эректильной дисфункции: эрекция улучшалась как у пациентов, ранее принимавших другие гормональные препараты, так и у тех, кто начал заместительную терапию впервые (рис. 3). Применение Небидо также повышало эффективность терапии ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа, являющимися сегодня «золотым стандартом» лечения эректильной дисфункции.

Профессор М. Цицман отметил, что инъекции тестостерона повлияли на уменьшение окружности талии (со 100 до 96 см). На фоне применения Небидо у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа, было отмечено достоверное снижение уровня гликированного гемоглобина – HbA1c – показателя, наиболее адекватно отражающего эффективность терапии диабета в долгосрочной перспективе. HbA1c снизился в среднем на 1,1%; обычно такого результата удается достичь лишь назначением специальных сахароснижающих препаратов.

Таким образом, за год гормонотерапии были достигнуты значительные улучшения. Однако многие положительные эффекты от применения Небидо не успевают реализоваться за это время (рис. 4). Чем продолжительнее терапия, тем более выражены и разнообразны положительные эффекты. Так, применение препарата в течение трех лет позволяет повысить минеральную плотность костной ткани, уменьшить отношение окружности талии к окружности бедер. Пятилетняя терапия тестостерона ундеcanoатом у 255 мужчин с симптоматическим гипогонадизмом по-

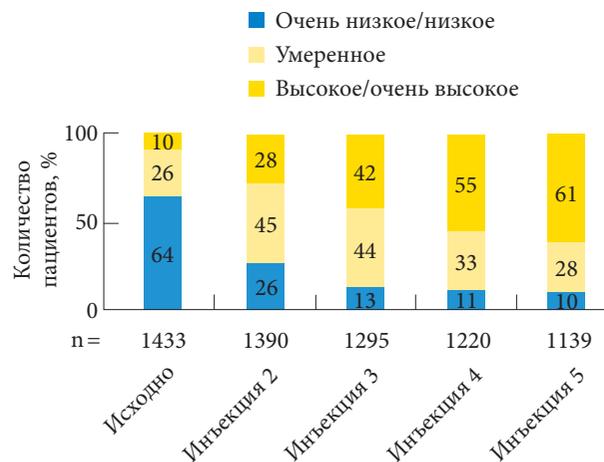


Рис. 2. Усиление полового влечения на фоне терапии Небидо



$p < 0,0001$

* Пациенты, ранее получавшие андрогенотерапию.

Рис. 3. Снижение тяжести эректильной дисфункции на фоне терапии Небидо у пациентов, ранее получавших андрогенотерапию, и без предшествующей терапии андрогенами

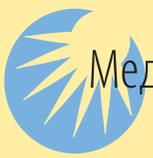
казала, что снижение массы тела на фоне терапии Небидо было зарегистрировано у 95% из них, при этом 91% потеряли более 5% массы тела, а 77% – $\geq 10\%$ ⁴. Следует отметить, что снижение массы тела было зарегистрировано у мужчин, страдавших от

¹ Guidelines on Male Hypogonadism / Ed. by G.R. Dohle, S. Arver, C. Bettocchi. European association of urology, 2012 // www.uroweb.org/gls/pdf/16_Male_Hypogonadism_LR%20II.pdf

² Kalinchenko S.Y., Tishova Y.A., Mskhalaya G.J. et al. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2010. Vol. 73. № 5. P. 602–612.

³ Zitzmann M., Mattern A., Hanisch J. et al. IPASS: a study on the tolerability and effectiveness of injectable testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism in a worldwide sample of 1,438 men // J. Sex. Med. 2013. Vol. 10. № 2. P. 579–588.

⁴ Saad F., Haider A., Doros G. et al. Long-term treatment of hypogonadal men with testosterone produces substantial and sustained weight loss // Obesity (Silver Spring). 2013. Vol. 21. № 10. P. 1975–1981.



VII Международный конгресс ISSAM «От лечения к профилактике: от гормонофобии к гормонофилии»

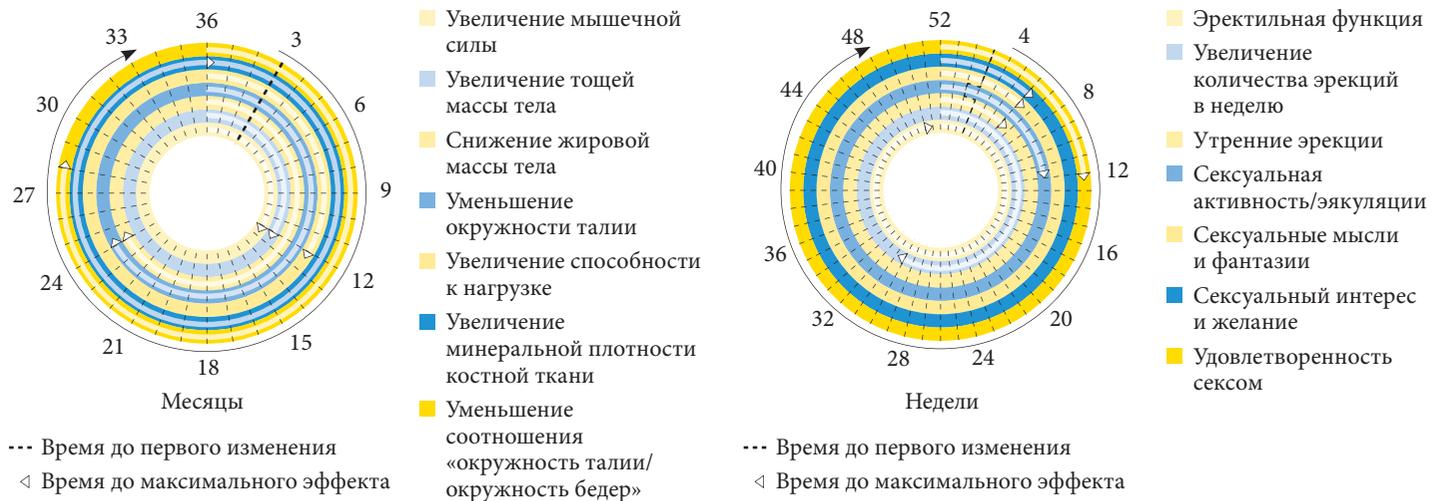


Рис. 4. Время до проявления эффектов тестостерона ундеcanoата в отношении состава тела и силы, а также параметров сексуальной активности

ожирения. У пациентов с нормальным весом терапия не оказывала влияния на массу тела, а тем, кто страдал от излишней худобы, инъекции тестостерона, напротив, позволили набрать вес. Уже опубликованы результаты 16-летнего наблюдения за мужчинами, получающими Небидо по поводу гипогонадизма⁵. У этих больных наблюдалось устойчивое снижение уровня глюкозы крови, триглицеридов и артериального давления, повышение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности и уменьшение объема талии. Соответственно, долговременное применение тестостерона положительно влияет

на основные компоненты метаболического синдрома, что, в свою очередь, повышает общую продолжительность жизни. И наоборот, дефицит тестостерона ассоциируется с повышением риска смерти от сердечно-сосудистых событий⁶. Факторы риска развития метаболического синдрома и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний можно разделить на модифицируемые (избыточный вес, курение, малоподвижный образ жизни) и немодифицируемые (возраст, наследственные факторы). Дефицит тестостерона и обусловленные им факторы риска, очевидно, относятся к модифицируемым, а зна-

чит, могут и должны корректироваться медикаментозно.

Таким образом, по данным различных исследований, заместительная гормональная терапия с помощью Небидо позволяет существенно улучшить показатели психической и психосексуальной функций (либидо, энергия, общее настроение, способность к концентрации) уже после первой инъекции, а также способствовать стабильному уменьшению окружности талии и массы тела. Кроме того, на фоне терапии Небидо наблюдалось выраженное положительное изменение значений артериального давления и параметров липидного профиля.



А. Аверса

Гипогонадизм и метаболический синдром: результаты использования Небидо. Тестостерон длительного действия: кому и когда?

Согласно современным представлениям о патогенезе ожирения, обусловленного гипогонадизмом, важную роль в этом процессе играет не только само накопление жировой ткани, но и повышение активности фермента ароматазы. Он преобразует тестостерон в эстрадиол, который, в свою очередь, блокирует на уровне гипофиза выработку

пептина и снижает стимулирующее воздействие на гипофиз гонадотропин-рилизинг-гормона. В конечном счете эти патологические процессы приводят к развитию вторичного гипогонадизма. Антонио Аверса (Antonio Aversa) (сотрудник кафедры физиологии, диетологии и эндокринологии факультета экспериментальной медицины



Сателлитный симпозиум компании «Байер»

университета Ла Сапиенца (Рим, Италия)) отметил, что дополнительным диагностическим критерием у таких пациентов может служить повышение уровня ЛГ, указывающее на потерю функциональности тестостерона. Если же уровень ЛГ, наоборот, снижается, можно предположить, что висцеральный жир обеспечивает выработку медиаторов, блокирующих нормальную работу гипофиза.

При наличии у пациента метаболического синдрома (особенно если он сочетается с эректильной дисфункцией) необходимо провести лабораторное исследование уровня тестостерона и в случае определения его дефицита назначить заместительную гормональную терапию. Заместительная гормональная терапия позволит снизить гликемию и инсулинорезистентность, уменьшить объем талии, снизить уровень триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой плотности. Эти эффекты применения тестостерона развиваются достаточно быстро, в то время как для достижения других (например, увеличения мышечной массы или минеральной плотности кости) должно пройти определенное время. Это утверждение относится и к влиянию гормональной терапии на эректильную функцию: хотя положительный эффект пациенты отмечают практически сразу, для полного восстановления эрекции может потребоваться 2–3 года терапии.

В течение первого года терапии тестостероном, как правило, наблюдается повышение гематокрита, гемоглобина и объема простаты. Последний у пациентов с гипогонадизмом обычно ниже нормы, а на фоне терапии достигает нормальных значений. В целом скорость достижения некоторых эффектов терапии тестостероном

указывает на необходимость проведения долговременных исследований.

А. Аверса представил результаты собственного клинического плацебоконтролируемого исследования, результаты которого были опубликованы в октябре 2013 г. Исследование было посвящено оценке влияния тестостерона на метаболическую и мочевыводящую функции у мужчин с метаболическим синдромом, с изучением динамики метаболических и гормональных параметров в долгосрочной перспективе⁷. В исследовании приняли участие 40 пациентов, 20 из них составили экспериментальную группу, 20 пациентов, для которых терапия тестостероном была неприемлема или противопоказана, – контрольную. Все участники страдали ожирением, у большинства из них присутствовал метаболический синдром, иногда в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Большинство пациентов получало терапию, нацеленную на снижение выраженности симптомов общесоматической патологии. Во время исследования у пациентов, получавших заместительную гормональную терапию, наблюдалось стойкое повышение уровня тестостерона, в то время как у тех, кто получал плацебо, было зарегистрировано снижение данного показателя (рис. 5).

Индекс массы тела в группе, получавшей тестостерона ундеканат, за время наблюдения снизился в среднем на 2,9 пункта, в то время как участники контрольной группы набрали вес (рост индекса массы тела за время исследования составил 1 пункт). Аналогичным образом терапия и ее отсутствие повлияли и на объем талии: за 5 лет участники исследования, получавшие тестостерон, потеряли в среднем почти 10 см (-9,6 ± 3,8 см,

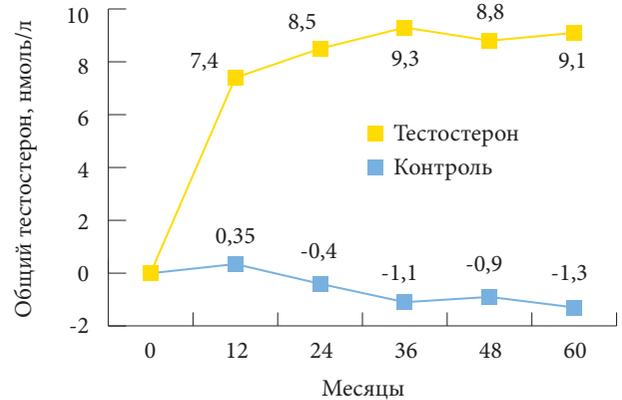


Рис. 5. Влияние 5-летнего курса терапии тестостерона ундеканатом пролонгированного действия на общий уровень тестостерона у мужчин с гипогонадизмом и метаболическим синдромом

$p < 0,0001$), в то время как пациенты из контрольной группы набрали по 3 см. Следует отметить, что потеря веса наблюдалась у 95%, а уменьшение объема талии – практически у всех (97%) участников экспериментальной группы.

На фоне заместительной гормональной терапии у пациентов наблюдалось стойкое снижение гликемии, инсулинорезистентности и уровня HbA1c (рис. 6), что указывает на важную роль тестостерона в лечении сахарного диабета 2 типа. Уровень гликированного гемоглобина снизился на $1,6 \pm 0,5\%$ ($p < 0,0001$) на фоне улучшения чувствительности к инсулину (показатель математической гомеостатической модели для оценки резистентности к инсулину (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA)) снизился на $2,8 \pm 0,6$, $p < 0,0001$).

Кроме того, в группе, получавшей тестостерона ундеканат, достоверно снижались уровни триглицеридов, общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, в то время как уровень холестерина липопротеидов высокой плотности постепенно повы-

⁵ Zitzmann M., Saad F. Differential effects of intramuscular testosterone undecanoate in hypogonadal men on body weight and waist circumference during 16 years of treatment // *Endocr. Rev.* Vol. 34. № 3 (Meeting Abstracts). SAT-565.

⁶ Kelly D.M., Jones T.H. Testosterone: a vascular hormone in health and disease // *J. Endocrinol.* 2013. Vol. 217. № 3. P. R47–71.

⁷ Francomano D., Ilacqua A., Bruzziches R. et al. Effects of 5-year treatment with testosterone undecanoate on lower urinary tract symptoms in obese men with hypogonadism and metabolic syndrome // *Urology.* 2013 Oct 15. [Epub. ahead of print].

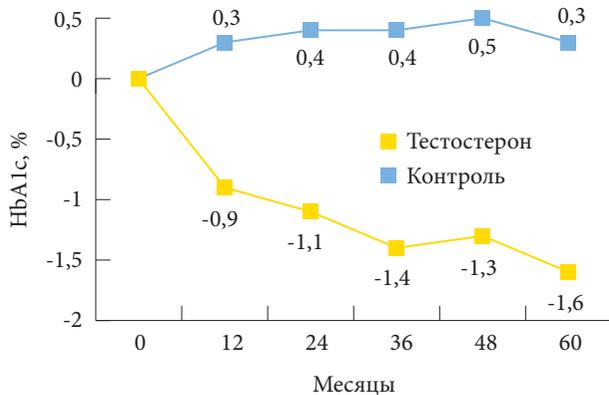
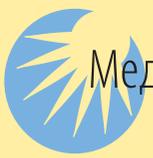


Рис. 6. Влияние 5-летнего курса терапии тестостерона ундеканоатом пролонгированного действия на уровень HbA1c у мужчин с гипогонадизмом и метаболическим синдромом

шался. В основной группе также наблюдалось снижение показателей систолического и диастолического артериального давления и частоты сердечных сокращений. В начале терапии у пациентов наблюдалось небольшое повышение уровня простатспецифического антигена, однако в дальнейшем его уровень стабилизировался и дальнейшего изменения значе-

ний не происходило. Масштабные исследования, посвященные изучению безопасности тестостерона, показали, что рак предстательной железы достоверно чаще развивается у пациентов с гипогонадизмом в отсутствие заместительной гормональной терапии, в то время как адекватное лечение снижает риск развития рака предстательной железы⁸.

Интересно, что на фоне заместительной гормональной терапии наблюдалось стойкое повышение уровня витамина D (на $14,0 \pm 1,3$ нг/мл, $p < 0,01$) и инсулиноподобного фактора роста (105 ± 11 нг/мл, $p < 0,01$), в то время как в контрольной группе эти параметры не изменились.

Наконец, немаловажным представляется тот факт, что применение тестостерона ундеканоата не увеличивает выраженность симптомов нижних мочевыводящих путей, если они присутствуют у пациента. Так, было показано, что пятилетняя терапия тестостерона ундеканоатом не

вызывала изменение показателей по Международной шкале оценки простатических симптомов IPSS (International Prostatic Symptom Score), объема остаточной мочи после мочеиспускания, максимальной скорости потока мочи и размера предстательной железы у мужчин с метаболическим синдромом и умеренно выраженными СНМП.

Следовательно, длительная заместительная терапия тестостерона ундеканоатом является безопасным и эффективным видом лечения для уменьшения связанных с метаболическим синдромом признаков гипогонадизма и не оказывает негативного влияния на СНМП и объем предстательной железы. Нормализация уровня тестостерона у мужчин с метаболическим синдромом обеспечивала уменьшение выраженности ожирения, улучшение контроля гликемии, артериального давления, липидного профиля и минеральной плотности костной ткани по сравнению с группой контроля.

Заключение

Назначение препаратов тестостерона пациентам, страдающим гипогонадизмом, позволяет повысить у них уровень энергии, мотивации и выносливости, а также скорректировать многие критически важные показатели: уменьшить массу тела и объем талии, снизить уровень артериального давления, триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой плотности. Особенно важно, что тестостерон способствует восстановлению толерантности тканей к глюкозе и снижению как гликемии, так и уровня HbA1c, что делает заместительную гормональную терапию эффективным методом профилактики и лечения сахарного диабета 2 типа.

Следует, однако, отметить, что гипогонадизм является хроничес-

ким заболеванием, а некоторые эффекты терапии тестостероном, например антиостеопоротический, проявляются только через 2–3 года после начала терапии. Это означает, что курс лечения должен быть длительным, непрерывным и по возможности комфортным. Оптимальным решением может стать назначение препаратов пролонгированного действия, например, инъекционной формы тестостерона ундеканоата – Небидо, который продемонстрировал свою эффективность и безопасность во многих масштабных долговременных исследованиях.

Тестостерона ундеканоат характеризуется значительно улучшенным фармакокинетическим профилем по сравнению с другими стандартными паренте-

ральными препаратами сложных эфиров тестостерона. После первых двух инъекций, выполняемых с 6-недельным интервалом, последующие интервалы между инъекциями препарата практически всегда составляют 12 недель. Концентрация тестостерона в плазме крови на фоне введения данного препарата почти всегда соответствует таковой у мужчин с нормальной гормональной функцией. Таким образом, инъекции тестостерона ундеканоата представляют собой практичный, безопасный и хорошо переносимый метод заместительной гормональной терапии в широкой возрастной группе мужчин с гипогонадизмом, подкрепляемый более чем десятилетним опытом клинического применения и способствующий уменьшению метаболических/сердечно-сосудистых факторов риска. 🌐

⁸ Andriole G.L., Crawford E.D., Grubb R.L. 3rd et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. № 13. P. 1310–1319.



Для восстановления физиологического уровня тестостерона

4 инъекции в год*
***раз в 10–14 нед.**



Раствор для внутримышечного введения 250 мг/мл
(в ампуле содержится 1000 мг тестостерона ундеканата)

L.R.U.G.M.12.2011.0072

Показания: Недостаточность тестостерона при первичном и вторичном гипогонадизме у мужчин (тестостерон-заместительная терапия).

Противопоказания: андрогенозависимая карцинома предстательной или молочной желез у мужчин; гиперкальциемия, сопутствующая злокачественным опухолям; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе; повышенная чувствительность к активной субстанции или к любому из вспомогательных компонентов препарата. Небидо® не должен применяться у женщин. **С осторожностью:** у пациентов с синдромом апноэ. **Способ применения и дозы:** Инъекция Небидо производится один раз в 10–14 недель. Нельзя смешивать Небидо с другими лекарственными средствами. Небидо предназначен только для внутримышечных инъекций. Интервал между инъекциями должен оставаться в пределах рекомендуемого диапазона в 10–14 недель. **Побочные эффекты:** При использовании Небидо наиболее часто отмечались такие побочные реакции, как полицитемия, увеличение веса, приливы, акне, повышение уровня простатспецифического антигена, патологические результаты обследования предстательной железы, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, различные виды реакций в месте введения (боли, дискомфорт, зуд, отек, гематома, раздражение в месте введения). **Регистрационный номер:** ЛС-001028. Актуальная версия инструкции от 02.05.2012. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

ЗАО «БАЙЕР»

107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02

Москва	(495) 231 12 00	Казань	(843) 267 61 27	Хабаровск	(4212) 75 56 96
Санкт-Петербург	(812) 331 36 00	Екатеринбург	(343) 378 41 26	Отдел оптовых продаж	(495) 231 12 00
Ростов-на-Дону	(863) 206 20 47	Новосибирск	(383) 222 18 97	Аптечный склад	(495) 232 62 60

www.bayerhealthcare.ru



150 Years
Science For A Better Life*

* 150 лет, Наука Для Лучшей Жизни



Антибиотикотерапия урологических инфекций: комплексный подход

Вопросам ведения пациентов с наиболее распространенными урологическими заболеваниями был посвящен симпозиум, организованный в рамках XIII Конгресса Российского общества урологов при поддержке компании «Астеллас». Участники симпозиума обсудили проблемы лечения и профилактики инфекций мочевых путей, урогенитальных инфекций, инфекций, передаваемых половым путем, хронического простатита с учетом как европейских стандартов, так и российских национальных рекомендаций.



Профессор
Ю.Г. Аляев

Инфекции мочевых путей (ИМП) имеют огромное медико-социальное значение. В России ежегодно регистрируется 26–36 млн случаев острого цистита, а на долю рецидивирующего цистита у женщин приходится до 30% всех урологических заболеваний. Как отметил д.м.н., профессор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Юрий Геннадьевич АЛЯЕВ, лечение ИМП – это междисциплинарная

Инфекции в урологии – актуальная проблема

проблема, требующая совместных усилий врачей различных специальностей. С одной стороны, под маской ИМП могут скрываться самые разные заболевания: от опущения влагалища до инородного тела в мочевом пузыре. С другой стороны, дизурия не всегда является признаком мочевой инфекции: к врачам часто обращаются пациенты с жалобами на расстройство мочеиспускания, имея нормальные анализы мочи. Однако, по мнению профессора Ю.Г. Аляева, трудности возникают даже не столько с диагностикой ИМП, сколько с выявлением осложняющих течение заболевания факторов.

Что касается вопросов терапии ИМП, то медикаментозное лечение выбирается этиотропно или эмпирически. Конечно, назначение антибиотиков, активных в отношении установленного возбудителя заболевания, является предпочтительным, однако

на практике не всегда возможно оперативно уточнить, какой микробный агент вызвал данное инфекционное заболевание. По этой причине этиотропная терапия в основном осуществима при лечении ИМП в стадии стихания обострения. Как правило, при острой ИМП препараты назначаются эмпирически, с учетом наиболее вероятных возбудителей заболевания.

«Антимикробная терапия базируется на нескольких принципах, из которых необходимо отметить не только точный диагноз с установлением локализации и степени тяжести микробной инфекции, но и выявление предполагаемого микробного агента, его чувствительности к антибиотикам», – подчеркнул профессор Ю.Г. Аляев. В последние годы растет распространенность антибиотикорезистентных уропатогенных штаммов, что также надо учитывать при выборе препарата.



Сателлитный симпозиум компании «Астеллас»

Комплексный подход к лечению инфекций нижних мочевыводящих путей: рациональные схемы антибиотикотерапии

Ведущий научный сотрудник НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н. Заида Камалудиновна ГАДЖИЕВА напомнила, что каждая вторая женщина хотя бы раз в жизни имела эпизод острого цистита. Кроме того, в течение 3–4 месяцев после первого эпизода ИМП у 20–30% женщин возникает рецидив, а 10–20% женщин страдают хроническими ИМП. Рецидивирующей инфекция признается в том случае, когда у пациентки наблюдается 2 и более обострений за 6 месяцев или 3 и более обострений за год. Наиболее распространенным возбудителем ИМП является *Escherichia coli* (до 78%) (по данным исследования ARESC)¹. В то же время с каждым годом растет доля *Proteus spp.* и *Klebsiella spp.* Однако обнаружение уропатогенов в моче не является основанием для постановки окончательного диагноза. Для подтверждения «истинной» бактериурии необходимо доказать, что концентрация бактерий в моче достаточно высока. В соответствии с European Urinalysis Guidelines, клинически значимой бактериурией считается титр $\geq 10^3$ КОЕ/мл для *Escherichia coli* и *Staphylococcus saprophyticus*, для монокультуры других бактерий – титр $\geq 10^4$ КОЕ/мл, а для смешанных культур двух бактерий – титр $\geq 10^5$ КОЕ/мл².

З.К. Гаджиева подчеркнула, что немедленное начало антибиоти-

котерапии бактериологически подтвержденной неосложненной острой ИМП не только улучшает прогноз, но и экономически выгодно. Это связано с тем, что отсроченное на трое суток назначение антибиотика удлиняет процесс выздоровления на 37%, отсутствие антибиотикотерапии – на 62%, а устойчивость возбудителя к выбранному препарату – на 56%^{3,4}.

Каким требованиям должен отвечать антибиотик для лечения инфекции нижних мочевыводящих путей? Он должен обладать спектром антимикробной активности в отношении основных уропатогенов, создавать высокие концентрации в моче, обеспечивать удобство применения, допускать возможность терапии коротким курсом, обладать благоприятным профилем безопасности и приемлемой стоимостью.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU) от 2011 г., препаратами выбора для лечения неосложненных инфекций нижних мочевых путей (НИНМП) являются котримоксазол, нитрофурантоин, фосфомицин, а также фторхинолоны⁵. Однако по мнению З.К. Гаджиевой, фторхинолоны в силу недостатков, выявленных в последние 10 лет, у больных с НИНМП должны применяться ограниченно. Резистентность к фторхинолонам приближается к критическим 15%, между тем при уровне резистентности



Д.м.н.
З.К. Гаджиева

10–20% эмпирическое назначение антибактериального препарата нецелесообразно. Прием фторхинолонов сопровождается побочными действиями, в том числе препараты могут вызывать тендовагиниты и разрывы сухожилий. К тому же, учитывая способность фторхинолонов накапливаться в паренхиматозных органах, их рекомендуется резервировать для лечения инфекций верхних мочевых путей и предстательной железы.

Рекомендации EAU по ведению больных с инфекциями мочевых путей и мужского генитального тракта 2013 г. препаратами выбора для лечения острого неосложненного цистита называют фосфомицина трометамол 3 г однократно и фуразидина калиевую соль с карбонатом магния по 100 мг 3 р/сут в течение 5 дней⁶.

Российские национальные рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов», вышедшие в 2012 г., были созданы

¹ Schito G.C., Naber K.G., Botto H. et al. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections // Int. J. Antimicrob. Agents. 2009. Vol. 34. № 5. P. 407–413.

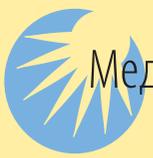
² European urinalysis guidelines / European Confederation of Laboratory Medicine // Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl. 2000. Vol. 231. P. 1–86.

³ Little P, Merriman R., Turner S. et al. Presentation, pattern, and natural course of severe symptoms, and role of antibiotics and antibiotic resistance among patients presenting with suspected uncomplicated urinary tract infection in primary care: observational study // BMJ. 2010. Vol. 340. P. b5633.

⁴ Little P, Moore M.V., Turner S. et al. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomised controlled trial // BMJ. 2010. Vol. 340. P. c199.

⁵ Guidelines on Urological Infections / EAU, 2011 // www.uroweb.org/gls/pdf/russian/11_UrologicalInfections.pdf

⁶ Guidelines on Urological Infections / EAU, 2013 // www.uroweb.org/gls/pdf/18_Urological%20infections_LR.pdf



с учетом региональных особенностей резистентности уропатогенов⁷. Препаратами выбора для терапии острой НИМП в них также указаны фосфомицина трометамол (по 3 г однократно) и фуразидина калиевая соль с карбонатом магния – по 100 мг 3 р/сут в течение 5 дней. Однако в настоящее время уже существуют ограничения по приему фосфомицина. По данным Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA), фосфомицин в терапии неосложненных острых циститов уступает коротким курсам системных антибиотиков в отношении эрадикации бактерий.

Помимо фосфомицина и фуразидина калиевой соли с карбонатом магния в Российских национальных рекомендациях в качестве препаратов первого выбора для лечения обострений ИМП полными курсовыми дозами рассматриваются фторхинолоны и цефалоспорины:

- норфлоксацин 400 мг 2 р/сут в течение 5 дней;
- левофлоксацин 500 мг/сут в течение 5 дней;
- цiproфлоксацин 250 мг 2 р/сут в течение 5 дней;
- цефиксим (препарат выбора у беременных) 400 мг/сут в течение 7 дней.

При повторном появлении симптомов заболевания через 2 недели необходимо проведение бактериологического исследования мочи с определением чувствительности к антибиотикам выявленного возбудителя и повторный курс лечения другим антибактериальным лекарственным средством.

З.К. Гаджиева подчеркнула, что к выбору препарата всегда следует подходить индивидуально в каждом конкретном случае. Для примера она предложила сравнить препарат, указанный в качестве основного, – фосфомицин – и препарат резерва цефиксим. Так, фосфомицин не накапливается в кор-

ковом и мозговом веществе почек. Кроме того, монодозная терапия фосфомицином не всегда приводит к положительному эффекту в случае, когда длительность жалоб превышает семь дней. По этой причине женщине с атакой острого цистита, имеющей в анамнезе необструктивные восходящие пиелонефриты, лучше назначать не фосфомицин, а цефалоспорины третьего поколения цефиксим.

Если сравнить цефиксим с цiproфлоксацином, то цефиксим демонстрирует лучшие фармакодинамические качества. МПК₉₀ (минимальная подавляющая концентрация для 90% исследованных штаммов) цефиксима составляет 0,5 мг/л, цiproфлоксацина – 6,4 мг/л, причем цефиксим создает МПК₉₀ уже через 12–24 часа. Кроме того, цефиксим обладает более высокой активностью в отношении уропатогенов: к цефиксиму чувствительны 98,9% возбудителей, к цiproфлоксацину – 88,9%; умеренно резистентны к обоим препаратам 1,1% бактерий, полностью резистентны 0 и 10% микробов соответственно⁸.

Эффективность цефиксима подтверждена в клинических исследованиях. Однократный прием цефиксима в дозировке 400 мг продемонстрировал достаточно высокую клиническую (96%) и бактериологическую (90%) эффективность⁹. Цефиксим демонстрирует высокую клиническую эффективность и в сравнении с амоксициллином (который также относится к препаратам резерва). По данным А. Iravani, оценка состояния пациентов с рецидивирующими ИМП, получавших цефиксим по 400 мг/сут, продемонстрировала клиническую излеченность после семидневной терапии у 90% из них по сравнению с 83,3% клинической излеченности у пациентов, получавших амоксициллин (250 мг 3 р/сут в течение 10 дней)¹⁰.

Если сравнить цефиксим с наиболее часто назначаемыми фторхинолонами, цiproфлоксацином

и норфлоксацином, обращает на себя внимание его преимущество: возможность приема как традиционной таблетки, так и таблеток диспергируемой формы (Супракс® Солютаб®). Время достижения максимальной концентрации в плазме для препарата Супракс® Солютаб® составляет 3,5 часа, для капсул – 4 часа; C_{max} – 3,7 и 3,5 мкг/мл соответственно.

По словам З.К. Гаджиевой, Супракс® Солютаб® (цефиксим) можно назвать «идеальным препаратом» с точки зрения фармакокинетики вследствие высокого накопления в почечной паренхиме, а концентрация, превышающая МПК₉₀, сохраняется более половины времени между интервалами дозирования. У мужчин длительность терапии препаратом Супракс® Солютаб® составляет 3–7 дней, у женщин – до 2 недель. Следует отметить благоприятный профиль безопасности цефиксима. Препарат разрешен к использованию у беременных как при уже развившейся инфекции верхних мочевых путей, так и при угрозе ее развития, кроме того, при наличии этой инфекции в анамнезе. Цефиксим возможно применять у детей и подростков до 18 лет (при массе тела > 25 кг). Он не имеет побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, а также со стороны опорно-двигательного аппарата, в отличие от цiproфлоксацина и норфлоксацина.

Однако терапия инфекций нижних мочевыводящих путей должна быть комплексной. Кроме антибиотиков, в лечении ИМП используются препараты других классов (противовоспалительные средства, сосудистые препараты и др.). Женщинам в климактерическом периоде дополнительно назначают местную заместительную гормонотерапию и препараты, которые нормализуют функцию нижних мочевыводящих путей. В терапии ИМП в качестве местнодействующего препарата используется гиалуроновая кислота.



Сателлитный симпозиум компании «Астеллас»

По мнению З.К. Гаджиевой, компания «Астеллас» располагает всей линейкой средств для лечения урологических заболеваний. Это, прежде всего, цефалоспорины третьего поколения цефиксим

(Супракс® Солютаб®). В качестве профилактического препарата для предотвращения рецидивов ИМП не имеет альтернативы Уро-Ваксом®. Препаратами для устранения симптомов нижних мочевых

путей являются альфа-1-адренорецептор тамсулозин (Омник Окас), а также М-холинолитик Везикар (солифенацин), незаменимый при лечении гиперактивности мочевого пузыря.

Современный взгляд на иммунотерапию рецидивирующего цистита

Известно, что 25% женщин после острой ИМП переносят рецидив инфекции в течение 6 месяцев. В 10% случаев цистит переходит в хроническую форму. Как отметил д.м.н. Андрей Зиновьевич ВИНАРОВ, профессор кафедры урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, эффективное лечение рецидивирующих ИМП невозможно без установления факторов, которые вызвали рецидив. Это могут быть анатомические особенности организма, нарушения мочеиспускания, генетическая предрасположенность, а также иммунологический статус. Европейская ассоциация урологов рекомендует (2013) для профилактики рецидивирующего цистита изменение образа жизни, а также медикаментозную профилактику с использованием антибиотиков или без них⁶. При этом отмечается, что длительная антибиотикопрофилактика рецидивов ИМП должна применяться только в случае безуспешности иных профилактических мер. Очевидно, что антибактериальная профилактика – серьезная проблема, поскольку сопряжена с ростом антибиотикорезистентности, побочными эффектами и отсутствием новых классов антибиотиков. В этой связи очевидна необходимость альтернативных стратегий. Среди

них отмечается прием пробиотических препаратов, содержащих лактобактерии штаммов GR-1 и RC 14 (уровень доказательности С), которые в России пока не зарегистрированы, проведение местной гормонозаместительной терапии у женщин в период постменопаузы (уровень доказательности С), прием сока клюквы (уровень доказательности С).

Наиболее доказанным эффектом (уровень доказательности В) в отношении профилактики рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей является иммуноактивная профилактика, которая проводится с помощью препарата Уро-Ваксом®. Эффективность препарата Уро-Ваксом® по сравнению с плацебо доказана в нескольких рандомизированных исследованиях. Кроме того, Уро-Ваксом® указан и в Российских национальных рекомендациях (2012) в качестве основного препарата для альтернативной профилактики, не включающей антибиотиков⁷.

Уро-Ваксом® представляет собой лиофилизат 18 штаммов *Escherichia coli* и применяется по одной капсуле (6 г) в день на протяжении не менее 3 месяцев. Уро-Ваксом® стимулирует врожденный и приобретенный иммунитет как клеточного, так и гуморального звена. Уро-Ваксом® запускает процессы, ко-



Профессор
А.З. Винаров

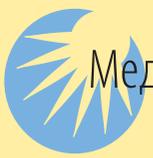
торые стимулируют лимфоидные образования в стенке кишечника (пейеровы бляшки), что приводит к активации Т- и В-лимфоцитов. Миграция последних в мочевые пути, в свою очередь, стимулирует продукцию антител в слизистой оболочке мочевого пузыря (иммуноглобулинов А и G), вследствие чего защитные свойства организма против возбудителей ИМП повышаются. Уро-Ваксом® активирует также TLR-4-рецепторы. Учитывая вышесказанное, препарат обеспечивает стимуляцию не только неспецифического ответа, но и специфического. Следовательно, Уро-Ваксом® обладает защитным действием не только по отношению к кишечной палочке, но и к другим возбудителям, а значит, защищает от более широкого спектра патогенов – возбудителей ИМП.

⁷ Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации / под ред. Н.А. Лопаткина, О.И. Аполихина, Д.Ю. Пушкаря и др. М., 2013. 64 с.

⁸ Козлов С.Н., Рафальский В.В., Галкин В.В. и др. Эффективность и безопасность цефиксима и ципрофлоксацина при остром цистите (многоцентровое рандомизированное исследование) // Урология. 2011. № 1. С. 13–16.

⁹ Asbach H.W. Single dose oral administration of cefixime 400 mg in the treatment of acute uncomplicated cystitis and gonorrhea // Drugs. 1991. Vol. 42. Suppl. 4. P. 10–13.

¹⁰ Iravani A., Richard G.A., Johnson D. et al. A double-blind, multicenter, comparative study of the safety and efficacy of cefixime versus amoxicillin in the treatment of acute urinary tract infections in adult patients // Am. J. Med. 1988. Vol. 85. № 3A. P. 17–23.



Профессор А.З. Винаров более подробно остановился на доказательной базе эффективности применения препарата Уро-Ваксом®. На сегодняшний день проведено 12 клинических исследований с участием 1259 пациентов, из них 5 двойных слепых и 7 открытых. Одним из первых было плацебо-контролируемое исследование С.С. Shulman и соавт. (1993)¹¹, в котором приняли участие пациенты с рецидивирующей ИМП. Они получали Уро-Ваксом® по 1 капсуле в день в течение трех месяцев, затем следовало еще три месяца наблюдения. Эффективность лечения оценивалась по числу рецидивов инфекции и частоте употребления антибиотиков. Было установлено, что Уро-Ваксом® снижает частоту рецидивов ИМП у пациентов с бактериурией >10⁴ КОЕ/мл на 36%. Кроме того, уменьшилось потребление антибиотиков: за 1–3-й месяц лечения число дней применения антибиотиков уменьшилось на 36%, а за 4–6-й месяц – на 67%. В 2005 г. было опубликовано исследование, в котором также оценивалась эффективность приема препарата Уро-Ваксом® на протяжении 12 месяцев¹². Было отмечено снижение рецидивов на 34% в группе лечения по сравнению

с группой контроля. Кроме того, отмечено достоверное снижение количества потребляемых антибиотиков по сравнению с группой, которая получала плацебо.

Результаты пяти рандомизированных плацебоконтролируемых исследований были проанализированы К.Г. Naber и соавт. в 2009 г. с целью оценки эффективности и безопасности применения препарата Уро-Ваксом® для лечения рецидивирующих ИМП¹³. Метаанализ показал, что на фоне приема препарата частота рецидивов ИМП снижается в среднем на 40%. Кроме того, уменьшаются симптомы ИМП и улучшаются лабораторные показатели: частота дизурии через 6 месяцев снижается на 52%, лейкоцитурии – на 47%, бактериурии – на 33% по сравнению с плацебо. Кроме того, Уро-Ваксом® хорошо переносится, все побочные эффекты на фоне иммуностимулирующей терапии были сравнимы с плацебо.

Таким образом, согласно проведенным на настоящий момент клиническим исследованиям, Уро-Ваксом® обеспечивает надежную защиту от рецидивов ИМП на срок от 3 до 12 месяцев, а также хорошо переносится. Кроме того, Уро-Ваксом® разрешен к применению

у беременных. Открытое pilotное исследование, проведенное в Швейцарии в 2003 г. R. Baertschi и соавт., показало возможность и целесообразность назначения препарата у беременных, поскольку Уро-Ваксом® на 62% уменьшал вероятность рецидивов ИМП по сравнению с плацебо¹⁴.

В заключение профессор А.З. Винаров резюмировал, что в настоящее время существуют различные подходы к профилактике рецидивирующих инфекций. По данным последних европейских рекомендаций 2013 г., для профилактики рецидивов ИМП необходимо искать альтернативные пути⁶. Иммуностимулирующая терапия с использованием препарата Уро-Ваксом® позволяет предотвратить развитие рецидивов цистита благодаря активизации собственных защитных сил организма. Уро-Ваксом® имеет преимущества по сравнению с антибиотиками, применение которых приводит к развитию нежелательных побочных эффектов, резистентности микрофлоры и характеризуется низкой комплаентностью, и может быть использован как средство иммунопрофилактики рецидивирующих ИМП как у взрослых (включая беременных), так и у детей.



Профессор
М.Р. Рахматулина

Клинические рекомендации по ведению больных с урогенитальной хламидийной и микоплазменной инфекцией

метологии Маргарита Рафиковна РАХМАТУЛИНА ознакомила собравшихся с основными положениями недавно выпущенных клинических рекомендаций Российского общества дерматовенерологов и косметологов (2012), посвященных ведению больных с инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), и урогенитальными инфекциями¹⁵.

В рекомендациях приведены краткие сведения об этиологии и эпидемиологии заболеваний, их классификация, характерные клинические признаки. Указаны лабораторные исследования, не-

обходимые при той или иной патологии, показания к проведению лечения и его цели (общие замечания по фармакотерапии, схемы лечения, особые ситуации, например лечение беременных и детей). В рекомендациях четко обозначены требования к результатам лечения, показатели контроля излеченности (в основном для инфекций, передаваемых половым путем). Рекомендации также включают и описание тактики при отсутствии эффекта от лечения.

Приоритетными методами в диагностике урогенитальных ин-



Сателлитный симпозиум компании «Астеллас»

фекций, чего не было ранее ни в приказах Министерства здравоохранения, ни в клинических рекомендациях, признаны молекулярно-биологические методы – полимеразная цепная реакция (ПЦР), ПЦР в реальном времени, а также метод амплификации РНК (NASBA), который является достаточно чувствительным и специфичным тестом, однако малораспространенным в силу высокой стоимости. Кроме того, четко определены сроки контроля излеченности от инфекций, что позволяет избежать ложноположительных результатов при контрольном обследовании пациентов. Для метода NASBA этот срок составляет 14 дней, а для ПЦР, ПЦР в реальном времени – 28 дней.

С позиций доказательной медицины применение биологических, химических и алиментарных провокаций с целью повышения точности диагностики урогенитальных инфекций признано нецелесообразным. Подчеркивается, что такие методы, как иммунофлюоресцентный (ПИФ) и иммуноферментный анализ (ИФА), используемые для обнаружения антител к возбудителям урогенитальных инфекций, не должны применяться для верификации диагноза. Одним из новшеств клинических рекомендаций являются литературные данные и рейтинговая схема для оценки уровня доказательности рекомендаций. Как отметила М.Р. Рахматулина, в лечении урогенитальных инфекций российские специалисты зачастую используют многокомпонентные схемы. Однако следует учитывать и европейские рекомен-

дации, так как препараты, которые в них указаны, имеют достаточно высокий уровень доказательности. Ни в одних рекомендациях, включая рекомендации ВОЗ по ведению больных ИППП, нет препаратов системной энзимо- или иммуномодулирующей терапии. Следовательно, их применение необоснованно.

Более подробно М.Р. Рахматулина рассмотрела вопросы диагностики и лечения хламидийной, микоплазменной и уреоплазменной инфекций как наиболее распространенных и актуальных ИППП. В качестве диагностических методов при урогенитальной хламидийной инфекции рекомендуется использовать молекулярно-биологические методы исследования, направленные на выявление специфических фрагментов ДНК и/или РНК *Chlamydia trachomatis*. Метод выделения хламидий в культуре клеток, который считался долгое время «золотым» стандартом диагностики, в настоящее время в рутинной клинической практике почти не используется в силу высокой стоимости, трудоемкости и длительности. При микроскопическом исследовании оценивается состояние эпителия уретры, влагалища, цервикального канала, степень лейкоцитарной реакции, состояние микробиоценоза влагалища, также исключаются сопутствующие ИППП (гонококковая инфекция, трихомониаз).

Лечение урогенитальной хламидийной инфекции является обязательным при идентификации *Chlamydia trachomatis* с помощью молекулярно-биологических ме-

тодов или культурального метода у пациента либо у его полового партнера. Если говорить о терапии неосложненных форм хламидийной инфекции, а также аноректального хламидиоза, хламидийного фарингита и конъюнктивита, то препаратами выбора в данном случае являются доксициклина моногидрат 100 мг 2 р/сут в течение 7 дней, либо азитромицин 1 г внутрь однократно, либо джозамицин 500 мг 3 р/сут также в течение 7 дней (все препараты имеют уровень доказательности А и В). Альтернативными препаратами являются фторхинолоны (уровень доказательности В): левофлоксацин и офлоксацин.

В отношении лечения осложненных форм хламидийной инфекции, хламидийной инфекции верхних отделов мочеполовой системы, органов малого таза и других органов препаратами выбора также являются доксициклина моногидрат 100 мг 2 р/сут в течение 14–21 суток, джозамицин 500 мг 3 р/сут в течение 14–21 суток. В качестве альтернативных препаратов указаны левофлоксацин 500 мг 1 р/сут и офлоксацин 400 мг 2 р/сут в течение 14–21 суток.

Препаратом выбора у детей и беременных является джозамицин, обладающий благоприятным профилем безопасности (уровень доказательности С–D). Низкий уровень доказательности в этом случае не свидетельствует о низкой эффективности препарата – в соответствии с этическими нормами не разрешается проводить клинические исследования с участием беременных и детей. Детям с массой тела до 45 кг джозамицин

урология

¹¹ Schulman C.C., Corbusier A., Michiels H. et al. Oral immunotherapy of recurrent urinary tract infections: a double-blind placebo-controlled multicenter study // J. Urol. 1993. Vol. 150. № 3. P. 917–921.

¹² Bauer H.W., Alloussi S., Egger G. et al. A long-term, multicenter, double-blind study of an Escherichia coli extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections // Eur. Urol. 2005. Vol. 47. № 4. P. 542–548.

¹³ Naber K.G., Cho Y.H., Matsumoto T. et al. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis // Int. J. Antimicrob. Agents. Vol. 33. № 2. P. 111–119.

¹⁴ Baertschi R., Balmer J.A., Eduah S.B. et al. Bacterial extract for the prevention of recurrent urinary tract infections in pregnant women: a pilot study // Int. J. Immunotherapy. 2003. XIX. Vol. 1. P. 25–31.

¹⁵ РОДВК. Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. М.: Деловой экспресс, 2012. 112 с.



рекомендован по 50 мг/кг тела в 3 приема в течение 10 дней, беременным – по 500 мг 3 р/сут в течение 10 дней.

Если говорить о показаниях к обследованию на *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma* spp., то основными являются наличие клинико-лабораторных признаков воспалительного процесса при отсутствии патогенных микроорганизмов, а также бесплодие, невынашивание беременности, перинатальные потери в анамнезе. Обследование на *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma* spp. при отсутствии клинических симптомов проводится донорам спермы и при проведении репродуктивных технологий (ЭКО, амниоцентез, биопсия ворсин хориона).

Показаниями к терапии является наличие клинических и/или лабораторных признаков инфекционно-воспалительного процесса, при котором не выявлены другие, более вероятные возбудители, например, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* или *Trichomonas vaginalis*. При определении *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma* spp. в количестве $< 10^4$ КОЕ/мл и при отсутствии клинических и/или лаборатор-

ных признаков воспалительного процесса лечение не проводится. Показаниями к терапии в этом случае являются только донорство спермы, бесплодие и невынашивание беременности, а также перинатальные потери в анамнезе.

По словам М.Р. Рахматулиной, МКБ-10 не относит инфекцию, вызванную *Mycoplasma genitalium*, к ИППП, однако абсолютная патогенность данного микроорганизма уже убедительно доказана. Основными клиническими показаниями для обследования на *Mycoplasma genitalium* для взрослых являются клинические или лабораторные признаки уретрита/цервицита, воспалительные заболевания органов малого таза, перинатальные потери и бесплодие в анамнезе у женщин, у мужчин – клинические признаки эпидидимита, простатита. Обязательно обследование женщин во время беременности, прегравидарное обследование половых партнеров, обследование по контакту и в случае сексуального насилия.

Диагностика урогенитальных инфекций, вызываемых *Mycoplasma genitalium*, методом ПИФ недопустима, а использование ИФА

нецелесообразно в связи с низкими иммуногенными свойствами микроорганизмов и возможностью перекрестных реакций с непатогенными представителями класса. В случае обнаружения *Mycoplasma genitalium* следует пролечить пациента и его половых партнеров. Препаратами выбора для лечения *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma hominis* являются: доксициклина моногидрат 100 мг 2 р/сут или джозамицин 500 мг 3 р/сут в течение 10 дней.

Альтернативным препаратом для элиминации *Mycoplasma genitalium* является офлоксацин (уровень доказательности В) 400 мг внутрь 2 р/сут в течение 10 дней.

В заключение М.Р. Рахматулина отметила, что если в отношении *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma genitalium* единственным и самым важным требованием к проведенной терапии является эрадикация возбудителя, то в отношении *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma* spp. основным требованием к результатам лечения считается разрешение клинических и лабораторных признаков воспаления.



Д.м.н.
К.Л. Локшин

Константин Леонидович ЛОКШИН, д.м.н., зав. отделом изучения инфекционных процессов НИИ урологии и репродуктивного

Хронический простатит: что нового?

здоровья человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, напомнил, что бактериальные простатиты, в соответствии с классификацией Национального института здоровья (НИИ) США (1995), подразделяются на четыре категории:

- Категория I. Острый бактериальный простатит.
- Категория II. Хронический бактериальный простатит.
- Категория III. Хронический абактериальный простатит / синдром хронической тазовой боли:
 - ✓ а. воспалительный;
 - ✓ б. невоспалительный.
- Категория IV. Бессимптомный воспалительный простатит (гистологический).

Более подробно К.Л. Локшин рассмотрел вопросы этиологии, патогенеза и клинических особенностей бактериальных и небактериальных простатитов. Доказанными возбудителями бактериальных простатитов являются *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*. При этом бактериальные простатиты, вызываемые этими патогенами, составляют всего 10% случаев. В терапии бактериальных простатитов по-прежнему высокоэффективны фторхинолоны – левофлоксацин и цiproфлоксацин. Однако, по мнению К.Л. Локшина, не стоит



Сателлитный симпозиум компании «Астеллас»

забывать, что через несколько лет фторхинолоны, макролиды и тетрациклины могут потерять свою эффективность вследствие развития антибиотикорезистентности. В этой связи интерес представляют данные исследований альтернативных методов лечения.

По данным S.H. Kim и соавт. (2012), гинсеноиды, или панасоиды, – класс стероидных гликозидов и терпеновых сапонинов, содержащихся исключительно в женьшене, – продемонстрировали подавление роста бактерий в группе лечения при применении в течение 4 недель¹⁶. Было показано также профилактическое действие селена при хроническом бактериальном простатите. Еще одно пилотное исследование на животных показало значимое подавление роста и снижение степени воспалительной реакции на фоне применения финастерида¹⁷. Обнадёживающие результаты демонстрирует применение препарата для иммунопрофилактики Уро-Ваксом®. Он обеспечивает 5–12-месячный безрецидивный период у больных хроническим простатитом¹⁸. Запланировано и одобрено исследование по сравнению стандартного курса антибиотикотерапии и лечения антибиотиками в сочетании с препаратом Уро-Ваксом® с точки зрения вероятности рецидивов у больных с синдромом хронической тазовой боли (при содействии компании «Астеллас»).

В настоящее время, по словам К.Л. Локшина, наиболее сложную проблему представляют абактериальные простатиты и синдром хронической тазовой боли, на долю которых приходится 90% случаев всех бактериальных

простатитов. До конца неясно, что становится причиной заболелания и является ли этот простатит в действительности абактериальным. В известной работе С.N. Rudick и соавт. было продемонстрировано, что при заражении мышей штаммом кишечной палочки, выявленным у больно-

ций, показаниями к проведению антибиотикотерапии является острый бактериальный простатит (4 недели), хронический бактериальный простатит (4–6 недель), хронический воспалительный абактериальный простатит (2 недели, при неэффективности – до 4–6 недель). Среди антибиоти-

В лечении хламидийной инфекции мочевого пузыря и органов малого таза препаратами выбора являются доксициклина моногидрат по 100 мг 2 р/сут или джозамицин по 500 мг 3 р/сут (курс лечения составляет 14–21 день).

го с хроническим простатитом, у определенной генетической линии мышей даже после эрадикации микроорганизмов сохранялись поведенческие реакции, характерные для синдрома хронической тазовой боли¹⁹. В других случаях реакция ПЦР демонстрирует наличие бактериальной флоры в биоптатах простаты пациентов с симптомом хронической тазовой боли при том, что у здоровых людей этих антигенов реакция не показывает.

Есть данные исследований, которые подтверждают тот факт, что хламидия, уреоплазма и микоплазма могут быть ответственны за случаи развития абактериального простатита. К сожалению, современные методы не позволяют отличить микробы, полученные из уретры, от микробов, выделенных из предстательной железы.

Что касается антибиотикотерапии, то, по данным международных и отечественных рекоменда-

ков, которые хорошо проникают в предстательную железу, К.Л. Локшин отметил триметоприм (применять который нецелесообразно ввиду устойчивости основных уропатогенов), фторхинолоны, макролиды, тетрациклины.

Фторхинолоны являются оптимальными препаратами для лечения бактериального простатита, вызванного в первую очередь кишечной палочкой. Однако в отношении атипичных и грамположительных микроорганизмов фторхинолоны имеют ограничения.

Макролиды высокоэффективны против микоплазм и уреоплазм, но в отношении бактерий кишечной группы их активность ниже. То же самое можно сказать и про тетрациклины. Они прекрасно действуют на хламидии и микоплазмы, но в отношении грамотрицательных микроорганизмов их эффективность невысока.

урология

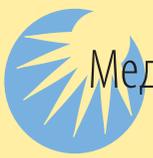
¹⁶ Kim S.H., Ha U.S., Sohn D.W. et al. Preventive effect of ginsenoside on chronic bacterial prostatitis // J. Infect. Chemother. 2012. Vol. 18. № 5. P. 709–714.

¹⁷ Lee C.B., Ha U.S., Yim S.H. et al. Does finasteride have a preventive effect on chronic bacterial prostatitis? Pilot study using an animal model // Urol. Int. 2011. Vol. 86. № 2. P. 204–209.

¹⁸ Кульчавеня Е.В., Бреусов А.А. Эффективность Уро-Ваксома при рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях мочеполовой системы // Урология. 2011. № 4. С. 7–11.

¹⁹ Rudick C.N., Berry R.E., Johnson J.R. et al. Uropathogenic Escherichia coli induces chronic pelvic pain // Infect. Immun. 2011. Vol. 79. № 2. P. 628–635.

²⁰ Гуцин А.Е., Бурцев О.А., Рыжих П.Г. и др. Мониторинг лечения пациентов с инфекцией, вызванной *Mycoplasma genitalium*, с помощью методов ПЦР и НАСБА в реальном времени // Клиническая дерматология и венерология. 2009. № 4. С. 58–63.



Джозамицин обеспечивает эрадикацию возбудителей хронического простатита и ИППП, достоверно улучшает качество спермограммы (в опыте *in vitro* продемонстрировано улучшение подвижности сперматозоидов при их культивировании в среде с содержанием джозамицина 0,5 мкг/мл, $p < 0,01$).

При инфекции, вызванной *Mycoplasma genitalium* и *Chlamydia trachomatis*, препаратами выбора считаются макролиды и тетрациклины. Так, джозамицин обеспечивает эрадикацию и клиническое выздоровление в 96% случаев²⁰. В качестве альтернативных препаратов могут

быть использованы фторхинолоны: левофлоксацин или офлоксацин в течение 10 дней.

Если говорить о лечении хламидийной инфекции мочевого пузыря и органов малого таза, то препаратами выбора являются доксициклина моногидрат по 100 мг 2 р/сут или джозамицин по 500 мг 3 р/сут, курс лечения 14–21 день. Альтернативными препаратами являются левофлоксацин по 500 мг 1 р/сут или офлоксацин по 400 мг 2 р/сут, курс лечения также 14–21 день⁷. По мнению К.Л. Локшина, речь идет об осложненных случаях. Однако можно ли считать простатит, вызванный хламидией, осложненным – на этот вопрос, по его мнению, нет ответа ни в одних рекомендациях.

К.Л. Локшин подчеркнул, что, как правило, простатитом страдают мужчины репродуктивного

возраста, что следует учитывать при выборе препаратов. В отношении влияния на сперматогенез фторхинолоны не являются оптимальными препаратами. Однако по другим данным, доксициклин и макролиды влияния на сперматогенез не оказывают. Клинически подтвержденным является тот факт, что джозамицин, который обеспечивает эрадикацию возбудителей хронического простатита и ИППП, достоверно улучшает качество спермограммы (в опыте *in vitro* продемонстрировано улучшение подвижности сперматозоидов при их культивировании в среде с содержанием джозамицина 0,5 мкг/мл, $p < 0,01$)²¹. Следовательно, в случае, когда пара бесплодна или планирует беременность, мужчине можно рекомендовать использовать именно джозамицин.

Заключение

Инфекции мочевых путей представляют собой серьезную медико-социальную проблему. В ходе симпозиума отмечалось, что терапия ИМП должна отвечать международным и отечественным рекомендациям и быть направлена на быстрое устранение клинических симптомов, эрадикацию возбудителя, профилактику реинфекций. Первой линией терапии является назначение антибиотиков, с учетом их эффективности, переносимости и уровня резистентности основных уропатогенов. Кроме этого, подчеркивалась необходимость поиска альтернативных путей профилактики и лечения ИМП. Одним из наиболее эффективных методов признана иммуностимулирующая терапия путем назначения препарата Уро-Ваксом®, который эффективно снижает количество рецидивов ИМП, часто-

ту бактериурии, дизурии и лейкоцитурии, а также необходимость использования антибиотиков.

Значительное внимание было уделено вопросам ведения пациентов с ИППП и урогенитальными инфекциями. Отмечалось, что, согласно принятым клиническим рекомендациям, препаратами выбора для лечения инфекций, вызванных *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma* spp., являются доксициклин и джозамицин, которые обеспечивают высокую степень эрадикации микроорганизмов.

Подробно были рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза и клинических особенностей бактериальных и небактериальных простатитов, а также вопросы назначения антибактериальной терапии с учетом актуальных клинических рекомендаций. При назначении препарата необходи-

мо учитывать влияние антибиотика на сперматогенез, поскольку большинство пациентов – мужчины репродуктивного возраста. Джозамицин увеличивает подвижность сперматозоидов, что является преимуществом его назначения пациентам, планирующим завести ребенка.

Таким образом, компания «Астеллас» предлагает линейку средств для лечения заболеваний урогенитального тракта, как антибиотиков (цефиксим – Супракс® Солютаб®, доксициклин – Юнидокс Солютаб, джозамицин – Вильпрафен), так и препаратов других групп: альфа-1-адреноблокаторов (тамсулозин – Омник Окас), М-холинолитиков (солифенацин – Везикар) и иммуностимуляторов (Уро-Ваксом®). Эти препараты уже показали свою эффективность, безопасность и высокую комплаентность не только в клинических исследованиях, но и в реальной клинической практике врача-уролога. 🌐

²¹ Schramm P, Schopf R.E., Wildfeuer A. Josamycin concentration in human ejaculate and its influence on sperm motility: a contribution to antibiotic therapy in andrological patients // Andrologia. 1988. Vol. 20. № 6. P. 521–525.

ПЛАН научно-практических мероприятий на 2014 г.

24–26 февраля 2014 г.

г. Москва

Всероссийская научно-практическая конференция «Общество, государство и медицина для пожилых» и Специализированная школа повышения квалификации врачей первичного звена «Болезни пожилых людей»



24–25 марта 2014 г.

г. Москва

Первый университетский фестиваль терапевтической науки



7–8 апреля 2014 г.

г. Москва

Всероссийская конференция с международным участием «Медицина для спорта – 2014»



9 апреля 2014 г.

г. Москва

IV Научно-практическая конференция «Реабилитация при патологии опорно-двигательного аппарата»

22 мая 2014 г.

г. Бонн, Германия

Третий Российско-Германский медицинский форум



25–26 сентября 2014 г.

г. Москва

XII Международный конгресс «Реабилитация и санаторно-курортное лечение – 2014»

24–25 ноября 2014 г.

г. Москва

II Международный конгресс «Профилактика и лечение метаболических нарушений и сосудистых заболеваний. Междисциплинарный подход»



Ноябрь 2014 г.

г. Москва

Специализированная школа повышения квалификации врачей первичного звена «Болезни пожилых людей»

Декабрь 2014 г.

г. Москва

Международный медико-технический форум «Медицинские изделия – 2014»



Декабрь 2014 г.

г. Москва

Третий Российский медицинский инвестиционный форум





Уро-Ваксом®

капсулы 6 мг



Иммунотерапия инфекций
мочевыводящих путей



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

Рег. уд.: П N011541/01 от 06.10.2011

Реклама

RUS/UVXX/06.2013/~KashV144

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ