

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

4
2015

*урология и
нефрология №1*

Клиническая эффективность

Левифлоксацин в терапии внебольничного пиелонефрита легкой и средней степени тяжести

Лекции для врачей

Неосложненная инфекция нижних мочевыводящих путей: отечественные и зарубежные рекомендации по диагностике и лечению

Урогенитальный хламидиоз у мужчин

Клиническая практика

Поиск биологически активных веществ, способных предотвратить или отсрочить развитие рака предстательной железы

Инъекционная эффективность в таблетках*

при циститах
и пиелонефритах²



№1 в назначениях
антибиотиков¹

Супракс® Солютаб®

цеффиксим

препарат выбора со 100% активностью
в отношении основного возбудителя
E. coli в эпоху резистентности
к фторхинолонам³

1 раз в день — удобно и просто²

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

1. Препараты компании Астеллас занимают первое место по назначениям врачами антибиотиков в крупнейших городах России. Настоящая информация основана на исследованиях, проводимых ООО «Синовейт Комкон», и действительна по состоянию на апрель 2014 года

2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Супракс® Солютаб® (ЛСР-005995/10 от 30.11.2012)

3. Ляхова О. А. и соавт. Лечащий врач, 2008; (8): 1-3

Для специалистов здравоохранения

RUS/SPX/09.2014/-/Kuzn/346

Представительство Частной компании с ограниченной ответственностью «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» 109147, Россия, Москва, ул. Марксистская, 16. Тел.: +7(495) 737 07 55

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ



ЛСР-005995/10 от 25.06.2010



Уро-Ваксом®

капсулы 6 мг

Иммунотерапия инфекций
мочевыводящих путей

Снижает число обострений
цистита в 4 раза¹

1. Tammen and Frey Urologe 28: 294-296 (1988).

Для специалистов здравоохранения

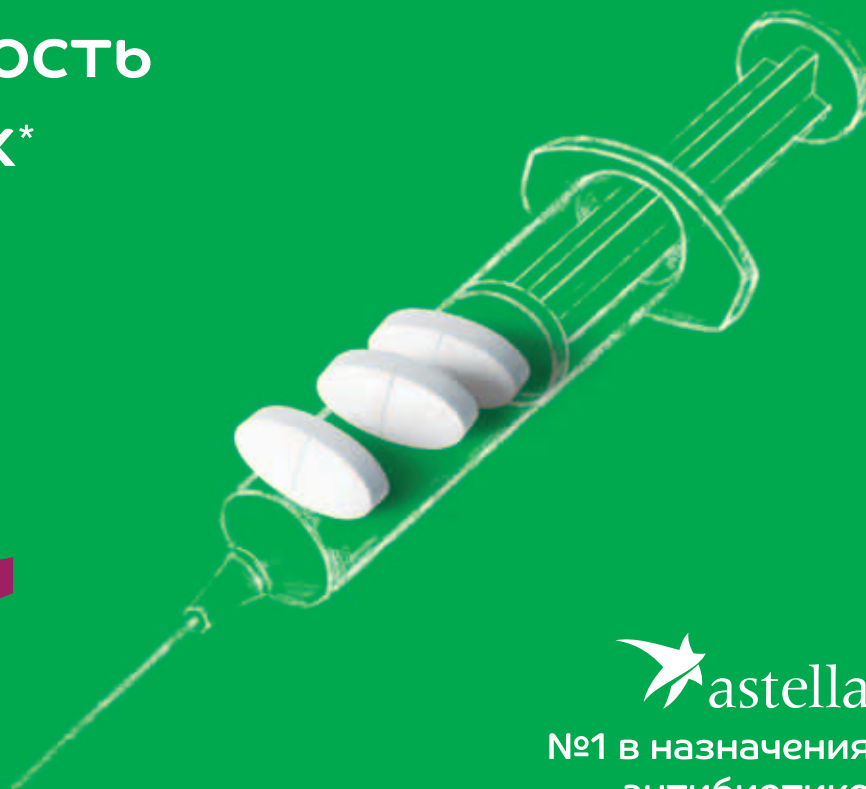


 **astellas**
Свет, ведущий к жизни

Представительство Частной компании с ограниченной ответственностью «Аstellас Фарма Юроп Б.В.» 109147, Россия, Москва, ул. Марксистская, 16. Тел.: +7(495) 737 07 55 RUS/SPX/09.2014/-/Кизл/346
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Инъекционная эффективность в таблетках*

при хроническом
простатите^{2,3}



 **astellas**
№1 в назначениях
антибиотиков¹

Юнидокс Солютаб®

доксицилин



Вильпрафен®

джозамицин

**эмпирическая терапия хронического простатита
с активностью в отношении 90% клинически
значимых возбудителей²⁻⁵**

**препараты выбора для лечения простатита,
вызванного хламидиями и микоплазмами^{6,7}**



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

1. Препараты компании Астеллас занимают первое место по назначениям врачами антибиотиков в крупнейших городах России. Настоящая информация основана на исследованиях, проводимых ООО «Синовейт Комкон», и действительна по состоянию на апрель 2014 года

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Вильпрафен® (ЛС-001632-020811)

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Юнидокс Солютаб® (П №013102/01-120908)

Для специалистов здравоохранения

4. Lin HP, et al. Zhonghua Nan Ke Xue 2007;13 (7): 628-31

5. Восканян Г.А., Винаров А.З. Антибактериальная терапия больных хроническим простатитом: поиск выхода из терапевтического «тулика». Урология, 2014, 3: 89-94

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

7. Grabe M. et al. European Association of Urology, Guidelines on Urological Infections 2014

Эффективная фармакотерапия. 4/2015. Урология и нефрология. № 1

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 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 В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Редакционный совет направления

«Урология и нефрология»

О.И. АПОЛИХИН, И.А. АПОЛИХИНА,

А.З. ВИНАРОВ, С.П. ДАРЕНКОВ,

Т.И. ДЕРЕВЯНКО, В.М. ЕРМОЛЕНКО,

С.Ю. КАЛИНЧЕНКО, А.А. КАМАЛОВ,

В.А. КОВАЛЕВ, М.И. КОГАН,

Н.Л. КОЗЛОВСКАЯ, Б.К. КОМЯКОВ,

К.Л. ЛОКШИН, О.Б. ЛОРАН,

А.Г. МАРТОВ, А.М. МИЛЛЕР,

Н.А. МИХАЙЛОВА, Т.С. ПЕРЕПАНОВА,

Д.Ю. ПУШКАРЬ, В.В. РАФАЛЬСКИЙ,

И.В. ЧЕРНЫШЕВ, Е.М. ШИЛОВ

© 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)

Выпускающий редактор А. ЗИМЕНКОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер С. НОВИКОВ

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

**Журнал «Эффективная фармакотерапия»
включен в Российский индекс научного
цитирования (РИНЦ)**

Содержание

Клиническая эффективность

- А.А. КАМАЛОВ, Л.А. ХОДЫРЕВА, А.А. ДУДАРЕВА, В.К. КАРПОВ,
Д.А. ОХОБОТОВ, А.Н. НИЗОВ
Фторхинолоны в лечении острого неосложненного пиелонефрита 4

Клиническая практика

- С.В. ПОПОВ
Опыт применения альфа-липоевой кислоты в лечении
расстройств эрекции у больных сахарным диабетом 10
- Л.М. РАПОПОРТ, Д.Г. ЦАРИЧЕНКО, Т.М. ГАНЖА
Химиопревентивная терапия рака предстательной железы 14

Лекции для врачей

- А.В. ЗАЙЦЕВ
Особенности лечения и профилактики неосложненной инфекции
нижних мочевыводящих путей у женщин 22
- И.С. ПАЛАГИН, И.А. ЭЙДЕЛЬШТЕЙН, А.В. ГОЛУБ
Хламидийная инфекция у мужчин – недооцененная угроза 34

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

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

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

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

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

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, 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.A. APOLIKHINA

I.V. CHERNYSHOV, S.P. DARENKOV,

T.I. DEREVYANKO, S.Yu. KALINCHENKO,

A.A. KAMALOV, M.I. KOGAN,

B.K. KOMYAKOV, V.A. KOVALEV,

N.L. KOZLOVSKAYA, K.L. LOKSHIN,

O.B. LORAN, A.G. MARTOV,

N.A. MIKHAYLOVA, A.M. MILLER,

T.S. PEREPANOVA, D.Yu. PUSHKAR,

V.V. RAFALSKY, Ye.M. SHILOV,

A.Z. VINAROV, V.M. YERMOLENKO

© Medforum 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

Contents

Clinical Efficacy

- A.A. KAMALOV, L.A. KHODYREVA, A.A. DUDAREVA, V.K. KARPOV,
D.A. OKHOBOTOV, A.N. NIZOV
Fluoroquinolones in Treatment of Acute Uncomplicated Pyelonephritis 4

Clinical Practice

- S.V. POPOV
Experience of Using Alpha-Lipoic Acid in Treatment
of Erectile Dysfunction in Patients with Diabetes Mellitus 10
- L.M. RAPOPORT, D.G. TSARICHENKO, T.M. GANZHA
Prostate Cancer Chemopreventive Therapy 14

Clinical Lectures

- A.V. ZAYTSEV
Features of Treatment and Prevention of Uncomplicated Infection
of the Lower Urinary Tract Infection in Women 22
- I.S. PALAGIN, I.A. EYDELSHTEYN, A.V. GOLUB
Chlamydial Infection in Men – an Underestimated Threat 34

**IX Всероссийская
научно-практическая конференция**

«Рациональная фармакотерапия в УРОЛОГИИ – 2015»

12–13 февраля 2015 г.

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

В программе конференции:

- Симпозиум Европейского общества инфекций в урологии (Truls Erik Bjerklund Johansen, Kurt Naber, Florian Wagenlehner, Magnus Grabe, Bjorn Wult)
- 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» 2015 г.
- Врожденный иммунный ответ слизистых оболочек и генетическая предрасположенность к мочевой инфекции
 - ✓ Генетический контроль острого цистита
 - ✓ Супрессия врожденного иммунитета уропатогенной кишечной палочкой
- 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
- 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-го типа на сперматогенез
- Расстройства мочеиспускания, возможности фармакотерапии
- Андродефицитные состояния
- Антисептики, дезинфектанты и внутрибольничная инфекция
- Нежелательные побочные действия лекарственных препаратов
- Оригинальные лекарственные средства и генерики

В работе конференции примут участие:

председатель Европейского общества инфекций 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, профессор Bjorn Wult

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 8 декабря 2014 г. по адресу: medforum2008@mail.ru.
Информация об условиях публикации тезисов на сайте НИИ урологии www.uro.ru

Условия участия. Участие для врачей бесплатное. Регистрация участников конференции на сайте www.uro.ru.
Окончание online-регистрации – 9 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:





Московский
государственный
университет
им. М.В. Ломоносова,
факультет
фундаментальной
медицины

Фторхинолоны в лечении острого неосложненного пиелонефрита

А.А. Камалов, Л.А. Ходырева, А.А. Дударева, В.К. Карпов,
Д.А. Охоботов, А.Н. Низов

Адрес для переписки: Любовь Алексеевна Ходырева, khodyreva60@mail.ru

В статье представлены данные эпидемиологических исследований распространенности и резистентности различных возбудителей острого неосложненного пиелонефрита. Отражены принципы эмпирического лечения данного заболевания в соответствии с современными отечественными и зарубежными рекомендациями. На основании результатов ряда клинических исследований показано преимущество применения фторхинолонов, в частности левофлоксацина, как препаратов первой линии терапии внебольничного пиелонефрита легкой и средней степени тяжести.

Ключевые слова: острый неосложненный пиелонефрит, эпидемиология острого пиелонефрита, резистентность возбудителей острого пиелонефрита, фторхинолоны, левофлоксацин

Введение

Пиелонефрит относится к инфекциям мочевых путей (ИМП), являясь одним из самых серьезных инфекционно-воспалительных процессов, поражающих одновременно или последовательно канальцы, лоханку, интерстициальную ткань и паренхиму почки. В зависимости от тяжести клинических симптомов и морфологических изменений в почке выделяют серозный, гнойный пиелонефрит (апостемы, карбункулы, абсцесс почки), некротический папиллит [1]. С практической точки зрения различают острый неосложненный пиелонефрит легкой/средней степени тяжести, который лечится в амбулаторных условиях, и острый неосложненный пиелонефрит тяжелого течения и осложненный пиелонефрит, которые требуют экстренной госпитализации [2].

Эпидемиология острого пиелонефрита

В России острый неосложненный пиелонефрит занимает второе место по частоте встречаемости после острых респираторно-вирусных инфекций и составляет 14% от всех заболеваний верхних мочевых путей, причем у 33% больных развиваются гнойно-деструктивные формы [3]. По отечественным расчетным данным, острый пиелонефрит в среднем возникает с частотой 0,9–1,3 млн случаев ежегодно (более 100 больных на 100 тыс. населения) [4].

Среди больных острым пиелонефритом преобладают женщины, дети и люди старшего возраста. Острые инфекционно-воспалительные заболевания верхних мочевых путей регистрируются примерно в 0,1% женской популяции ежегодно [5].

Соотношение амбулаторного и госпитального пиелонефрита среди молодых женщин составляет от 5:1 до 6:1. При этом женщины в пять раз чаще, чем мужчины, госпитализируются в стационар: 11,7 случая госпитализаций на 10 тыс. женщин и 2,4 на 10 тыс. мужчин; смертность также выше среди женщин – 16,5 на 1 тыс. (у мужчин 7,3 на 1 тыс.) [4, 5].

В США заболеваемость пиелонефритом регистрируется на уровне 250 тыс. случаев и 100 тыс. госпитализаций в стационар ежегодно [6]. Частота его возникновения стабильна из года в год и соответствует 12–13 случаям на 10 тыс. населения в амбулаторной практике и 1–2 случаям госпитализаций на 10 тыс. населения [7]. Затраты на диагностику и лечение пиелонефрита составляют в США в среднем 2,14 млрд долларов в год [8]. В Южной Корее, по данным эпидемиологического исследования, частота острого пиелонефрита составляет 35,7 случая на 10 тыс. населения, а госпитальная смертность от этого заболевания – 2,1 случая на 1 тыс. пациентов стационара [9]. Причина высоких показателей госпитализации и смертности при остром пиелонефрите отчасти может заключаться в том, что тяжесть и распространенность заболевания недооцениваются. По литературным данным, двусторонний инфекционно-воспалительный процесс почек встречается у 13–33,4% больных острым пиелонефритом. В частности,



Y.J. Lee и соавт. провели ретроспективное исследование данных компьютерной томографии почек 296 пациентов с острым пиелонефритом, обследованных при поступлении в стационар. Средний возраст пациентов составил $53,3 \pm 20,6$ года. Из выборки обследованных пациентов только 28 (9,5%) были мужчины. Авторы установили, что у 25,6% пациентов с клиническими признаками одностороннего поражения почек компьютерная томография показала острый воспалительный процесс верхних мочевых путей с обеих сторон [10].

О возможной клинической недооценке тяжести острого пиелонефрита свидетельствуют также данные аутопсии: пиелонефрит был выявлен примерно у каждого 10–12-го умершего в стационаре, а среди лиц пожилого и старческого возраста – практически у каждого пятого [11]. По тем же данным [11], в 25% случаев при вскрытии констатировались острая или гнойная форма пиелонефрита, что свидетельствует о тяжести этой патологии на финальном этапе жизни.

Возбудители острого пиелонефрита

В настоящее время наметилась тенденция изменения структуры уропатогенов, вызывающих ИМП. В 2007 г., по данным многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования с участием 650 пациентов с ИМП, которое охватило 130 медицинских центров США, наиболее частым возбудителем внебольничного пиелонефрита являлась кишечная палочка (обнаружена у 85,4% пациентов) [12]. Аналогичные данные были получены в эпидемиологических исследованиях УТИАР (I, II, III), проведенных в нашей стране примерно в то же время.

Однако по данным эпидемиологического международного исследования ДАРМИС 2010–2011 гг., в котором принимали участие 28 медицинских центров из 20 городов России, Казахстана и Белоруссии, этиологическая роль кишечной палочки заметно снизи-

лась до 64,63 и 62,05% при внебольничных и нозокомиальных ИМП соответственно [13].

Проблема антибактериальной резистентности

На данный момент во многих странах отмечается рост резистентности патогенных микроорганизмов к антимикробным препаратам. Эти изменения могут быть обусловлены нерациональным использованием антибиотиков, особенно повсеместным употреблением антибиотиков с ограниченной активностью против грамположительных патогенов, а также применением дженериков низкого качества.

К общим факторам риска развития полирезистентности возбудителей мочевой инфекции относят предшествующую антибактериальную терапию или профилактику в течение последних трех месяцев, перевод из одного лечебного учреждения в другое, госпитализацию в стационар в предшествующие три – шесть месяцев, пребывание в домах престарелых и инвалидов, хронический гемодиализ [2].

Пристальное внимание уделяется изучению биохимических механизмов устойчивости патогенных бактерий к антибиотикам. Наиболее изученными являются хромосомные точечные мутации в генах, кодирующих ДНК-гиразу или топоизомеразу, мутации белков наружной мембраны, альтерация липополисахаридных компонентов клетки, увеличение экспрессии гена неспецифичного активного выведения антибиотика из микробной клетки (эффлюкс) [14, 15]. Исследование чувствительности *Escherichia coli* у пациентов с острым амбулаторным пиелонефритом в США обнаружило резистентные штаммы кишечной палочки к левофлоксацину в 5%, ципрофлоксацину в 11%, ампициллину в 30,6%, триметоприм/сульфаметоксазолу в 66,3% случаев [7]. По данным исследования ДАРМИС, устойчивость кишечной палочки в России к фторхинолонам составляет около 15% [2, 13].

Результаты последнего локального мониторинга лекарственной устойчивости *Escherichia coli* к левофлоксацину и комбинации сульфаметоксазола/триметоприма, проведенного V.H. Fleming в 2014 г. в США, показали, что кишечная палочка была резистентна к левофлоксацину в 9,2% случаев при амбулаторной ИМП в сравнении с 38,5% при нозокомиальной ИМП [16]. При этом средний показатель резистентности при совокупном анализе госпитальных и внебольничных возбудителей оказался равным 13,5%. Таким образом, в целях уточнения различий по уровню резистентности среди патогенов, вызывающих ИМП, у пациентов отделений интенсивной терапии целесообразно оценивать лекарственную устойчивость отдельно в группе внебольничных и нозокомиальных ИМП. Авторы заключили, что выбор фторхинолонов для эмпирического лечения пациентов с внебольничными ИМП (без сопутствующей патологии и факторов риска лекарственной устойчивости патогенов) по-прежнему обоснован. Альтернативная стартовая терапия требуется только в случае нозокомиальных ИМП либо отчетливых факторов риска устойчивости патогенов к фторхинолонам.

В последнее время увеличивается количество возбудителей острого пиелонефрита, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС). В этой связи многие авторы рекомендуют новые фторхинолоны как альтернативу карбапенемам при выявлении кишечной палочки, продуцирующей БЛРС, у больных острым пиелонефритом тяжелого течения, так как клиническая и микробиологическая эффективность этих антибиотиков сопоставима [17]. По данным исследования SENTRY, фторхинолоны, в частности левофлоксацин, сохраняют адекватную активность против цефтазидим-резистентных штаммов энтеробактерий [18].

Фторхинолоны в лечении ИМП

На сегодняшний день известно десять препаратов из группы фторхинолонов, из которых семь

урология



Таблица 1. Фторхинолоны, применяемые в лечении ИМП

Препараты	Неосложненные ИМП	Осложненные ИМП	Пиелонефрит
<i>Широко используемые</i>			
Ципрофлоксацин	+	+	+
Левифлоксацин	+	+	+
Гатифлоксацин*	+	+	+
<i>Используемые ограниченно</i>			
Эноксацин*	+	+	-
Ломефлоксацин	+	+	-
Норфлоксацин	+	+	-
Офлоксацин	+	+	-

* В России не зарегистрирован.

ассоциируют с лечением ИМП: левофлоксацин, ципрофлоксацин, ломефлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, гатифлоксацин, эноксацин (последние два в России не зарегистрированы) (табл. 1). В клинической практике при остром пиелонефрите применяются левофлоксацин, ципрофлоксацин, а ломефлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин имеют очень ограниченный спектр применения. Фторхинолоны третьего поколения: моксифлоксацин, спарфлоксацин, тровафлоксацин – не используются для лечения ИМП по причине низкого уровня экскреции с мочой (< 20–30%).

Фторхинолоны характеризуются сходными основными механизмами действия: фармакокинетическими характеристиками, профилем безопасности, антимикробным спектром активности, зависящим от их модификации. Ранние фторхинолоны ограниченно действуют в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов, имеют высокую частоту спонтанной бактериальной резистентности, короткий период полувыведения, низкий уровень концентрации в плазме крови по сравнению с более новыми фторхинолонами – левофлоксацином и гатифлоксацином.

Новые фторхинолоны, к которым относится левофлоксацин, имеют длительный период полувыведения, высокую биодоступность при пероральном применении и лучше проникают в ткани. Они сохраняют низкий уровень резистентности и широкий спектр активности в от-

ношении возбудителей ИМП: грамотрицательных (в большей степени микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*), грамположительных (аэробных бактерий – энтерококков, стрептококков, стафилококков), а также микобактерий, хламидий, легионелл, микоплазм, факультативных анаэробных бактерий и мультирезистентных форм бактерий, продуцирующих БЛРС, и резистентных к аминогликозидам [19].

Новые фторхинолоны более активны в отношении грамположительных микроорганизмов по сравнению с ципрофлоксацином и офлоксацином. В то же время ципрофлоксацин более активен против *Pseudomonas aeruginosa*. Кроме того, ряд последних исследований показал одинаковую чувствительность синегнойной палочки к левофлоксацину и ципрофлоксацину [20–22].

Совет по рациональной антибактериальной терапии США разработал критерии выбора антибиотика для практикующих врачей. Это руководство основано на доказательной медицине, учитывает не только клиническую, микробиологическую эффективность, безопасность, фармакологические преимущества препарата, но и оптимальную продолжительность приема и стоимость [23]. В последних рекомендациях Российского общества урологов, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, Европейской и Американской ассоциаций урологов отмечается повы-

шенная резистентность патогенных микроорганизмов к триметоприм/сульфаметоксазолу, хинолонам, ампициллину, а фторхинолоны признаны первой линией терапии неосложненной инфекции мочевых путей, в частности острого амбулаторного пиелонефрита (табл. 2). Фторхинолоны указаны в качестве основного класса антибактериальных препаратов также для эмпирической терапии неосложненного острого пиелонефрита, что отражено в европейских [24] и российских [2] рекомендациях. Фторхинолоны рекомендуется применять в течение пяти или семи – десяти дней в высокой и/или стандартной дозировке соответственно, если резистентность кишечной палочки составляет менее 10% [24].

Левифлоксацин в лечении острого пиелонефрита

Левифлоксацин впервые был апробирован при ИМП и остром пиелонефрите в 1996 г. в США, а в 2008 г. проведено исследование применения короткого курса в высокой дозе [14]. В многочисленных клинических исследованиях был подтвержден высокий уровень безопасности левифлоксацина. На фоне применения левифлоксацина у пациентов с острым пиелонефритом нежелательные явления возникали реже по сравнению с ципрофлоксацином и ломефлоксацином (2,8 и 5% соответственно).

Многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование левифлоксацина (250 мг один раз в сутки семь – десять дней) и ломефлоксацина (400 мг один раз в сутки 14 дней) у 300 пациентов с осложненной ИМП продемонстрировало клиническую эффективность левифлоксацина (93 и 88,5% соответственно).

Последующие клинические исследования у пациентов с острым пиелонефритом показали наибольшую клиническую эффективность левифлоксацина (92%) по сравнению с ломефлоксацином (80%) и ципрофлоксацином (85%) [24, 25].

По данным двойного слепого рандомизированного многоцентрового сравнительного исследования,



Таблица 2. Рекомендованная начальная эмпирическая антибактериальная терапия при остром неосложненном пиелонефрите легкой и средней степени [24]

Антибиотик	Ежедневная доза	Продолжительность терапии
<i>Основные препараты</i>		
Ципрофлоксацин	500–750 мг два раза в сутки	Семь – десять дней
Левифлоксацин	250–500 мг один раз в сутки	Семь – десять дней
Левифлоксацин	750 мг один раз в сутки	Пять дней
<i>Альтернативные препараты</i>		
Цефуродоксим проксетил	200 мг два раза в сутки	Десять дней
Цефтибутен	400 мг один раз в сутки	Десять дней
<i>При известной чувствительности к патогену, но не для эмпирической терапии</i>		
Триметоприм/сульфаметоксазол	160/800 мг два раза в сутки	14 дней
Амоксициллин/клавуланат	500/125 мг три раза в сутки	14 дней

при лечении острого пиелонефрита применение пяти доз левифлоксацина по 750 мг однократно в течение пяти дней так же эффективно, как и использование 20 доз ципрофлоксацина по 500 мг дважды в сутки в течение десяти дней. В исследовании приняли участие 619 пациентов с острым пиелонефритом. Первая группа (n = 317) получала левифлоксацин 750 мг внутривенно или перорально в течение пяти дней, причем утром пациенты принимали препарат, а вечером плацебо. Второй группе (n = 302) был назначен ципрофлоксацин 400 мг внутривенно или 250 мг перорально дважды в день в течение десяти дней. Клинический эффект был достигнут у 86,2 и 80,6% пациентов в соответствующих группах. Из 635 выделенных уропатогенов чувствительностью к левифлоксацину обладали 93,8%, к ципрофлоксацину – 88,8%. При этом 23 изолята, резистентных к ципрофлоксацину, были чувствительны к левифлоксацину. Ни одного патогена, резистентного к левифлоксацину, но чувствительного к ципрофлоксацину, выявлено не было. Бактериологический эффект при обнаружении *Escherichia coli* получен у 165 из 206 (80,1%) пациен-

тов, принимавших левифлоксацин, и у 150 из 216 (73,1%) – ципрофлоксацин. У 7,3% пациентов выделена грамположительная флора – *Enterococcus faecalis*, эрадикация которой была достигнута в 61,9% случаев при лечении левифлоксацином и в 75% случаев в результате приема ципрофлоксацина [26]. При остром пиелонефрите успех лечения напрямую зависит от эмпирического подбора антибактериального препарата, который может быть изменен после получения результатов бактериологического исследования. Лечение острого пиелонефрита базируется прежде всего на коррекции нарушений уродинамики и адекватной антибактериальной терапии. Микробиологическая и клиническая эффективность левифлоксацина позволяет считать его основным препаратом для лечения острого неосложненного пиелонефрита на протяжении последних десяти лет. Дополнительным преимуществом оригинального левифлоксацина служит высокая биодоступность таблетированной формы, что дает возможность использовать его в ступенчатой терапии. В последнее время стал обсуждаться вопрос об оптимальной суточной дозе и режиме назначения

левифлоксацина при пиелонефрите легкого и среднетяжелого течения в случае амбулаторного ведения пациента. Стандартный подход к его назначению при остром пиелонефрите – 500 мг однократно в сутки в течение десяти дней – продолжает оставаться оправданным в практике амбулаторного специалиста. В то же время необходимо учитывать, что левифлоксацин обладает ограниченной активностью против грамположительной флоры, в частности энтерококков и неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов.

Заключение

Выбор фторхинолонов для эмпирического лечения пациентов с острым неосложненным пиелонефритом (без сопутствующей патологии и факторов риска лекарственной устойчивости патогенов) является обоснованным. Однако в результате высокой вариабельности природной резистентности микроорганизмов требуется проводить локальные мониторинги бактериальной резистентности к антимикробным препаратам, что позволит повысить клиническую и экономическую эффективность лечения пациентов с острым пиелонефритом. 🌐

Литература

1. Урология: учебник / под ред. П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляева. Ростов-на-Дону: Феникс, 2013.
2. Антибактериальная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации. М., 2014. С. 30–31.
3. Синякова Л.А. Антибактериальная терапия острого пиелонефрита // Русский медицинский журнал. 2003. № 18. С. 1002–1005.
4. Профилактика ИМП и МКБ: интервью с О.И. Аполихиным // www.uro.ru/bionorica/imp.
5. Foxman B., Klemstine K.L., Brown P.D. Acute pyelonephritis in US hospitals in 1997: hospitalization and in-hospital mortality // Ann. Epidemiol. 2003. Vol. 13. № 2. P. 144–150.



6. Stamm W.E., Hooton T.M., Johnson J.R. et al. Urinary tract infections: from pathogenesis to treatment // J. Infect. Dis. 1989. Vol. 159. № 3. P. 400–406.
7. Czaja C.A., Scholes D., Hooton T.M. et al. Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis // Clin. Infect. Dis. 2007. Vol. 45. № 3. P. 273–280.
8. Brown P., Ki M., Foxman B. Acute pyelonephritis among adults: cost of illness and considerations for the economic evaluation of therapy // Pharmacoeconomics. 2005. Vol. 23. № 11. P. 1123–1142.
9. Ki M., Park T., Choi B. et al. The epidemiology of acute pyelonephritis in South Korea, 1997–1999 // Am. J. Epidemiol. 2004. Vol. 160. № 10. P. 985–993.
10. Lee Y.J., Cho S., Kim S.R. Unilateral and bilateral acute pyelonephritis: differences in clinical presentation, progress and outcome // Postgrad. Med. J. 2014. Vol. 90. № 1060. P. 80–85.
11. Хакназаров М.Ш. Клинико-эхографические особенности течения хронического пиелонефрита с артериальной гипертензией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Душанбе, 2011.
12. Peterson J., Kaul S., Khashab M. et al. Identification and pretherapy susceptibility of pathogens in patients with complicated urinary tract infection or acute pyelonephritis enrolled in a clinical study in the United States from November 2004 through April 2006 // Clin. Ther. 2007. Vol. 29. № 10. P. 2215–2217.
13. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012. Т. 14. № 4. С. 280–302.
14. McGregor J.C., Allen G.P., Bearden D.T. Levofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis // Ther. Clin. Risk Manag. 2008. Vol. 4. № 5. P. 843–853.
15. Mazzulli T. Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management // J. Urol. 2002. Vol. 168. № 4. Pt. 2. P. 1720–1722.
16. Fleming V.H., White B.P., Southwood R. Resistance of Escherichia coli urinary isolates in ED-treated patients from a community hospital // Am. J. Emerg. Med. 2014. Vol. 32. № 8. P. 864–870.
17. Park S.H., Choi S.M., Chang Y.K. et al. The efficacy of non-carbapenem antibiotics for the treatment of community-onset acute pyelonephritis due to extended-spectrum β -lactamase-producing Escherichia coli // J. Antimicrob. Chemother. 2014. Vol. 69. № 10. P. 2848–2856.
18. Gordon K.A., Jones R.N. Susceptibility patterns of orally administered antimicrobials among urinary tract infection pathogens from hospitalized patients in North America: comparison report to Europe and Latin America. Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2003. Vol. 45. № 4. P. 295–301.
19. Schaeffer A.J. The expanding role of fluoroquinolones // Am. J. Med. 2002. Vol. 113. Suppl. 1A. P. 45–54.
20. Pitout J.D., Nordmann P., Laupland K.B. et al. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) in the community // J. Antimicrob. Chemother. 2005. Vol. 56. № 1. P. 52–59.
21. Kim B., Kim J., Seo M.R. et al. Clinical characteristics of community-acquired acute pyelonephritis caused by ESBL-producing pathogens in South Korea // Infection. 2013. Vol. 41. № 3. P. 603–612.
22. Rafat C., Debrix I., Hertig A. Levofloxacin for the treatment of pyelonephritis // Expert Opin. Pharmacother. 2013. Vol. 14. № 9. P. 1241–1253.
23. Liu H., Mulholland S.G. Appropriate antibiotic treatment of genitourinary infections in hospitalized patients // Am. J. Med. 2005. Vol. 118. Suppl. 7A. P. 14–20.
24. Grabe M., Bartoletti R., Bjerklund-Johansen T.E. et al. Guidelines on urological infections. EAU, 2014 // www.uroweb.org/gls/pockets/english/PCUrological%20Infections_LR.pdf.
25. Richard G.A., Klimberg I.N., Fowler C.L. et al. Levofloxacin versus ciprofloxacin versus lomefloxacin in acute pyelonephritis // Urology. 1998. Vol. 52. № 1. P. 51–55.
26. Peterson J., Kaul S., Khashab M. et al. A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg once-daily for five days with ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis // Urology. 2008. Vol. 71. № 1. P. 17–22.

Fluoroquinolones in Treatment of Acute Uncomplicated Pyelonephritis

A.A. Kamalov, L.A. Khodyreva, A.A. Dudareva, V.K. Karpov, D.A. Okhobotov, A.N. Nizov

Lomonosov Moscow State University, Faculty of Basic Medicine

Contact person: Lyubov Alekseyevna Khodyreva, khodyreva60@mail.ru

Here, we present the data on epidemiological studies investigating incidence and resistance of various pathogens causing acute uncomplicated pyelonephritis. The principles of empirical treatment for this disease are outlined according to the current domestic and international recommendations. Based on a number of clinical trials, it was shown that administration of fluoroquinolones, in particular, of levofloxacin as a first-line therapy for community-acquired mild and moderate pyelonephritis was advantageous.

Key words: acute uncomplicated pyelonephritis, epidemiology of acute pyelonephritis, resistance of pathogens causing acute pyelonephritis, fluoroquinolones, levofloxacin

ТАВАНИК®

ВЫСОКИЙ КЛАСС ТЕРАПИИ*

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

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



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

ТАВАНИК®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ. Левофлоксацин. **ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО.** Левофлоксацин. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.** Таваник® — синтетический антибактериальный препарат широкого спектра действия из группы фторхинолонов, содержащий в качестве активного вещества левофлоксацин — левовращающий изомер офлоксацина. Левофлоксацин блокирует ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, ингибирует синтез ДНК, вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах микробных клеток. Левофлоксацин активен в отношении большинства штаммов микроорганизмов как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Бактериальные инфекции, чувствительные к левофлоксацину, у взрослых: острый синусит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония, неосложненные инфекции мочевыводящих путей, осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит), хронический бактериальный простатит, инфекции кожных покровов и мягких тканей, для комплексного лечения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза, профилактика и лечение сибирской язвы при воздушно-капельном пути заражения. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Гиперчувствительность к левофлоксацину или к другим хинолонам, а также к любому из вспомогательных веществ препарата Таваник®. Эпилепсия. Поражения сухожилий при применении фторхинолонов в анамнезе. Псевдопаралитическая миастения (*myasthenia gravis*). Детский и подростковый возраст до 18 лет (в связи с незавершенностью роста скелета, так как нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых точек роста). Беременность (нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых точек роста у плода). Период грудного вскармливания (нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых точек роста у ребенка). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Таблетки Таваник® 250 мг или 500 мг принимают внутрь один или два раза в сутки. Таблетки следует проглатывать, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (от 0,5 до 1 стакана). При необходимости таблетки можно разламывать по раздельной бороздке. Режим дозирования определяется характером и тяжестью инфекции, а также чувствительностью предполагаемого возбудителя. Продолжительность лечения варьирует в зависимости от течения заболевания. Рекомендуемые режим дозирования и продолжительность лечения у пациентов с нормальной функцией почек (КК >50 мл/мин): острый синусит: по 2 таблетки Таваник® 250 мг или по 1 таблетке Таваник® 500 мг 1 раз в сутки 10–14 дней; обострение хронического бронхита: по 2 таблетки Таваник® 250 мг или по 1 таблетке Таваник® 500 мг 1 раз в сутки 7–10 дней; внебольничная пневмония: по 2 таблетки Таваник® 250 мг или по 1 таблетке Таваник® 500 мг 1–2 раза в сутки 7–14 дней; неосложненные инфекции мочевыводящих путей: по 1 таблетке Таваник® 250 мг 1 раз в сутки 3 дня; осложненные инфекции мочевыводящих путей: по 2 таблетки Таваник® 250 мг 1 раз в сутки или по 1 таблетке Таваник® 500 мг 1 раз в сутки 7–14 дней; пиелонефрит: по 2 таблетки Таваник® 250 мг 1 раз в сутки или по 1 таблетке Таваник® 500 мг 1 раз в сутки 7–10 дней; хронический бактериальный простатит: по 2 таблетки Таваник® 250 мг или по 1 таблетке Таваник® 500 мг 1 раз в сутки 28 дней; инфекции кожных покровов и мягких тканей: по 2 таблетки Таваник® 250 мг или по 1 таблетке Таваник® 500 мг 1–2 раза в сутки 7–14 дней; комплексное лечение лекарственно-устойчивых форм туберкулеза: по 1 таблетке Таваник® 500 мг 1–2 раза в сутки — до 3 месяцев; профилактика и лечение сибирской язвы при воздушно-капельном пути заражения: по 2 таблетки Таваник® 250 мг или по 1 таблетке Таваник® 500 мг 1 раз в сутки в течение 8 недель. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Головная боль, головокружение; диарея, рвота, тошнота; повышение активности «печеночных» ферментов в крови (например, аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ)); увеличение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГТТ); бессонница. Редко возможна острая почечная недостаточность. С неизвестной частотой (постмаркетинговые данные) возможны: токсический эпидермальный некролиз; рабдомиолиз; разрыв сухожилия; гипергликемия, гипогликемическая кома; анафилактический шок, анафилактоидный шок; тяжелая печеночная недостаточность, включая случаи развития острой печеночной недостаточности; нарушения психики с нарушениями поведения с причинением себе вреда. Остальные нечастые, редкие и очень редкие побочные эффекты представлены в полной инструкции по медицинскому применению препарата. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** В случае передозировки требуется тщательное наблюдение за пациентом, включая мониторингирование электрокардиограммы. Лечение симптоматическое. В случае острой передозировки таблеток Таваник® показано промывание желудка и введение антидотов для защиты слизистой оболочки желудка. Левофлоксацин не выводится посредством диализа (гемодиализа, перитонеального диализа и постоянного амбулаторного перитонеального диализа). Специфического антидота не существует. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг: по 3, 5, 7 или 10 таблеток в блистер из ПВХ/алюминевой фольги; по 1 блистеру вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг: по 5, 7 или 10 таблеток в блистер из ПВХ/алюминевой фольги; по 1 блистеру вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. Срок годности — 5 лет. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.** По рецепту. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР.** П N012242/01. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

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

реклама

SANOPI

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

RU.LEV.14.12.04



Опыт применения альфа-липоевой кислоты в лечении расстройств эрекции у больных сахарным диабетом в России

С.В. Попов

Адрес для переписки: Сергей Витальевич Попов, servit77@yandex.ru

Развитие окислительного стресса и его отрицательное влияние на клеточный метаболизм при сахарном диабете и диабетической невропатии диктуют необходимость применения антиоксидантов. В течение продолжительного времени для коррекции эректильной дисфункции в данном случае успешно применяется альфа-липоевая кислота, обладающая выраженным антиоксидантным потенциалом. Результаты проведенных клинических исследований эффективности различных препаратов альфа-липоевой кислоты позволяют успешно и патогенетически обоснованно применять ее в лечении эректильной дисфункции, обусловленной диабетической невропатией.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, сахарный диабет, невропатия, окислительный стресс, антиоксидант, альфа-липоевая кислота

Введение

На сегодняшний день в мире только по обращаемости насчитывается более 250 млн больных сахарным диабетом (СД) – хроническим неинфекционным заболеванием с пандемическими темпами роста. При этом около 50% всех больных СД составляют пациенты наиболее активного и трудоспособного возраста (40–59 лет). Эксперты

Международной диабетической федерации прогнозируют, что количество таких больных к 2025 г. увеличится в полтора раза и достигнет 380 млн в основном за счет СД 2 типа. Высокие темпы роста заболеваемости СД 2 типа отмечаются и в России. Данные контрольно-эпидемиологических исследований, проведенных Эндокринологическим научным центром с 2002 по

2009 г., свидетельствуют, что реальная численность больных СД выше зарегистрированной в два-три раза и составляет около 9 млн человек [1].

Распространенность эректильной дисфункции – постоянной и поддерживаемой эрекции, достаточной для успешного полового акта, среди больных СД, по данным различных исследований, составляет от 20 до 85%. Наличие СД повышает риск развития эректильной дисфункции в два – четыре раза по сравнению со здоровыми мужчинами того же возраста. В общей сложности около 75% мужчин с СД рано или поздно отмечают нарушения эрекции, при этом такие расстройства возникают у них значительно раньше, чем у здоровых мужчин, носят более тяжелый характер и в большей мере снижают качество жизни. Возраст больных, длительность течения СД, выраженность метаболических нарушений (неконтролируемая гликемия, гиперлипидемия), наличие диабетической невропатии, ретинопатии, нефропатии, макроангиопатии являются важ-



ными факторами риска развития эректильной дисфункции у больных СД.

В большинстве случаев патогенез эректильной дисфункции при СД многокомпонентный: выделяют васкулогенные, нейрогенные и психогенные причины. Микро- и макроангиопатия при СД обуславливают сосудистые нарушения, которые ведут к ишемической невропатии. Нарушение структуры вегетативных нервных волокон, уменьшение их количества, повышение активности эндотелинов, вызывающее расстройство расслабления кавернозной ткани, также относятся к важным патогенетическим факторам, играющим определенную роль в нарушении эректильной функции у больных СД [2, 3].

В настоящее время особое внимание клиницистов обращено к проблеме профилактики развития эректильной дисфункции при СД. Согласно современным представлениям, гипергликемия при СД через аутоокисление глюкозы вызывает активизацию процессов свободнорадикального окисления, что приводит к окислительному стрессу [4]. На сегодняшний день окислительный стресс, возможно, один из основных факторов патогенеза как СД, так и поздних его осложнений. В этой связи развитие представлений об этом состоянии и перекисном окислении липидов, обуславливающих повреждение клеток и тканей, определяет актуальность исследований эффективности терапии заболеваний и патологических состояний, возникающих вследствие дисбаланса окислительно-антиоксидантного гомеостаза.

Роль препаратов альфа-липоевой кислоты в лечении эректильной дисфункции у больных сахарным диабетом

В течение длительного времени в практическом здравоохранении России успешно применяются различные препараты эндогенного антиоксиданта – альфа-липоевой кислоты, об-

разующейся при окислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот. Антиоксидантный эффект альфа-липоевой кислоты обусловлен наличием двух тиоловых групп в молекуле, способностью связывать свободные радикалы и свободное тканевое железо и предотвращать его участие в перекисном окислении липидов. Свойство нормализации клеточного метаболизма реализуется при непосредственной инактивации свободных радикалов за счет их связывания SH-группами альфа-липоевой кислоты. Кислота не только обладает самостоятельным антиоксидантным потенциалом, но и обеспечивает мощную поддержку других антиоксидантных звеньев в организме. Ее протективное действие тесно связано с гомеостазом в системе глутатиона и убихинона. Альфа-липоевая кислота также усиливает противовоспалительное действие глюкокортикостероидов. Кроме того, данная кислота близка по фармакологическим свойствам к витаминам группы В, вследствие чего способна снижать уровень глюкозы крови (эффект утилизации глюкозы) и увеличивать содержание гликогена в печени [5].

Альфа-липоевая кислота является одним из самых эффективных антиоксидантов, используемых в лечении диабетической невропатии. Высокая эффективность и патогенетическое действие препаратов на основе альфа-липоевой кислоты доказаны многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями (ALADIN I, ALADIN II, ALADIN III, ORPIL, NATHAN, DECAN, SYDNEY), в которых изучали дозировки, кратность приема и длительность курса лечения.

По результатам исследования SYDNEY установлено, что внутривенное введение альфа-липоевой кислоты в течение трех недель вызывает достоверное уменьшение неврологических симптомов. Уменьшение боли

наблюдалось со второй недели приема альфа-липоевой кислоты в дозе 1800 мг/сут, с четвертой недели – в дозе 1200 мг/сут и только к пятой неделе – на фоне приема 600 мг/сут [6].

Результаты проведенных в России клинических исследований различных препаратов альфа-липоевой кислоты подтверждают ее эффективность при лечении эректильной дисфункции в сочетании с СД.

И.И. Дедов, С.Ю. Калинин, Д.И. Есауленко (2004), имеющие опыт лечения эректильной дисфункции, обусловленной диабетической невропатией, опубликовали схемы применения альфа-липоевой кислоты в зависимости от степени выраженности расстройств эрекции (таблица) [2]. По мнению авторов, при средней степени тяжести эректильной дисфункции возможна замена внутривенного введения альфа-липоевой кислоты пероральным приемом в дозировке 1800 мг/сут. При этом пероральный прием в такой дозировке безопасен, хорошо переносится больными и эффективно уменьшает симптомы периферической диабетической полиневропатии, одним из которых и является эректильная дисфункция [7].

П.А. Щеплев и Ю.Я. Кузнецкий в 2004 г. представили результаты успешного применения альфа-липоевой кислоты в качестве монотерапии для коррекции диабетической автономной невропатии, эректильной дисфункции у больных СД 2 типа [8].

Л.Я. Рапопорт с позиции сексолога сообщил об эффективности альфа-липоевой кислоты в комплексном лечении выраженного уменьшения спонтанных и адекватных эрекций у 17 больных СД 2 типа с различными колебаниями уровня глюкозы (от 6,8 до 12,5 ммоль/л). 11 (67,4%) больных СД ранее уже наблюдались эндокринологом, а у шести (35,3%) мужчин диабет в первую очередь выявлен сексологом при обследовании по поводу эректильной дисфункции. Все пациенты при-

Урология



Таблица. Схема применения альфа-липовой кислоты в зависимости от степени выраженности эректильной дисфункции*

Легкая степень эректильной дисфункции	Средняя степень эректильной дисфункции	Тяжелая степень эректильной дисфункции
Альфа-липовая кислота 600 мг перорально ежедневно утром за 30 минут до завтрака в течение двух месяцев	Альфа-липовая кислота перорально ежедневно по 600 мг три раза в день до еды в течение двух недель. Затем по 600 мг перорально ежедневно утром за 30 минут до завтрака в течение двух месяцев	Внутривенно капельно 600 мг альфа-липовой кислоты один раз в сутки в течение двух – четырех недель. Затем 600 мг альфа-липовой кислоты перорально ежедневно утром за 30 минут до завтрака в течение двух месяцев

* Адаптировано по [2].

Урология

нимали альфа-липовую кислоту перорально по 600 мг/сут в течение одной недели, а затем по 300 мг/сут в течение одного месяца в качестве базовой терапии. Терапию, направленную на восстановление сексуальной функции, назначали с третьей недели приема альфа-липовой кислоты и продолжали после завершения базового курса. Уровень глюкозы корригировали противодиабетическими препаратами. В результате такого лечения клиническое улучшение эректильной функции (спонтанных и адекватных эрекций) и общесоматическое улучшение через два месяца отметили 10 (58,8%) и 13 (76,6%) больных соответственно (на основании заполнения опросника «Международный индекс эректильной функции-5 (МИЭФ-5)» [9].

В исследовании А.З. Акбарова и соавт. (2001, 2007) препарат альфа-липовой кислоты получали 16 мужчин (возраст 40–60 лет) с СД и эректильной дисфункцией. Применение альфа-липовой кислоты в дозе 600 мг/сут в течение шести недель (исходно три недели парентерально, а затем перорально) привело к улучшению показателей МИЭФ у 10 из 16 мужчин. После такого лечения отмечено улучшение эректильной функции на 31,3%. Авторы полагают, что эффективность альфа-липовой кислоты при эректильной дисфункции у мужчин с СД обусловлена в основном ее влиянием на функциональное состояние нервных волокон, иннервирующих мышечную и сосудистую систему полового члена [10, 11].

В другом исследовании, проведенном А.Л. Верткиным и соавт. (2005), принимали участие более 200 мужчин с СД 1 и 2 типа и эректильной дисфункцией. Альфа-липовую кислоту вводили внутривенно капельно в дозе 600 мг один раз в сутки в течение десяти дней, а затем назначали внутрь по одной таблетке (600 мг) утром за 30 минут до завтрака (курс три месяца). После этого следовали два повторных трехмесячных курса перорального приема альфа-липовой кислоты с перерывом на один месяц между ними. В данном исследовании проводили оценку эффективности курсового лечения альфа-липовой кислотой и проявлений диабетической невропатии через три и 12 месяцев. В результате такого лечения число мужчин с эректильной дисфункцией легкой степени увеличилось в 1,5 раза, средней и тяжелой степени – уменьшилось соответственно в 1,2 и 1,3 раза. Полученные данные свидетельствовали об уменьшении проявлений эректильной дисфункции при лечении альфа-липовой кислотой, что может быть связано с улучшением показателей вегетативной регуляции преимущественно в парасимпатическом отделе вегетативной нервной системы. Исследователи считают, что терапию альфа-липовой кислотой целесообразно начинать на субклинической стадии эректильной дисфункции, минимальная продолжительность курса лечения должна составлять три месяца. Для достижения наилучшего результата целесообразно проводить повторные курсы с перерывом один

месяц, а общая продолжительность лечения должна составлять один год. Первый трехмесячный курс лечения авторы рекомендуют начинать с десяти внутривенных инфузий альфа-липовой кислоты в дозе 600 мг с последующим переходом на пероральный прием в дозе 600 мг/сут. В течение следующих трехмесячных курсов лечения антиоксидант принимается перорально. Обязательное условие лечения – компенсированное состояние углеводного обмена [12].

Особый интерес представляют результаты недавнего исследования эффективности альфа-липовой кислоты у больных СД 2 типа и эректильной дисфункцией, проведенного в НИИ урологии. Альфа-липовую кислоту назначали в дозе 600 мг/сут и оценивали параметры эректильной функции, полового влечения и симптомы андрогенного дефицита. В исследовании приняли участие 86 мужчин в возрасте от 43 до 59 лет (средний возраст 51 год) с компенсированным (HbA1c < 7%) СД 2 типа и расстройствами эрекции. 52 мужчины основной группы получали альфа-липовую кислоту. Группу контроля составили 34 пациента. Эффективность лечения оценивали через 12 недель с момента назначения альфа-липовой кислоты на основании заполнения валидизированной шкалы МИЭФ-5 и опросника возрастных симптомов мужчин (Aging Male Symptoms – AMS). При анализе результатов исследования у пациентов основной группы отмечено достоверное повышение суммы баллов МИЭФ-5 с 18 (13–



21) до 22 (20–24) и снижение баллов по шкале AMS с 42 (35–44) до 33 (29–34) по сравнению с контрольной группой, где достоверных изменений баллов по опросникам не было. Исследователи считают, что с учетом положительного патогенетического воздействия альфа-липоевой кислоты на эндотелий кавернозных артерий, а также на кавернозные нервы открываются новые возможности ее применения в лечении эректильной дисфункции у больных СД и других форм на-

рушения эрекции с учетом общих механизмов развития [13].

Заключение

Эректильная дисфункция является актуальной проблемой для больных с СД – широко распространенного во всем мире заболевания с высоким темпом роста. Патогенетическая терапия эректильной дисфункции у больных данной категории обязательно подразумевает компенсацию СД и уменьшение выраженности симптомов периферической диа-

бетической полиневропатии. В течение длительного времени для лечения диабетической невропатии успешно практикуется назначение различных препаратов альфа-липоевой кислоты, уменьшающих проявления окислительного стресса – ведущего фактора патогенеза СД и его осложнений. Возможность эффективного назначения альфа-липоевой кислоты при эректильной дисфункции у пациентов с СД обуславливает актуальность и перспективность ее клинического применения. 🌐

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2-го типа. М.: Дипак, 2010.
2. Дедов И.И., Калинин С.Ю., Есауленко Д.И. Значение нейропатии в диагностике и лечении эректильной дисфункции у больных сахарным диабетом. М., 2004.
3. Гамидов С.И. Эректильная дисфункция у больных сахарным диабетом // Эректильная дисфункция / под ред. Д.Ю. Пушкаря. М., 2010. С. 112–121.
4. Кривобородов Г.Г. Применение альфа-липоевой кислоты при эректильной дисфункции у больных сахарным диабетом // Эффективная фармакотерапия. 2014. Вып. 2. Урология и нефрология. № 1. С. 50–54.
5. Шавловская О.А. Тиоктовая кислота: антиоксидантная терапия неврологических заболеваний // Русский медицинский журнал. 2014. № 13. С. 960–965.
6. Аметов А.С., Строчков И.А., Баринев А.Н. и др. Альфа-липоевая кислота в лечении симптомной диабетической полиневропатии: symptomatic diabetic neuropathy (SYDNEY) trial // Фарматека. 2004. № 11. С. 69–73.
7. Калинин С.Ю. Патогенетическое лечение эректильной дисфункции альфа-липоевой кислотой // Нарушения половой функции у мужчин при сахарном диабете / под ред. М.И. Когана. М., 2005. С. 165–170.
8. Щеплев П.А., Кузнецкий Ю.Я. Опыт применения препарата Берлитион в коррекции эректильной дисфункции у больных сахарным диабетом 2 типа // Андрология и генитальная хирургия. 2004. № 3. С. 40–43.
9. Рапопорт Л.Я. Особенности лечения эректильной дисфункции у больных сахарным диабетом // Материалы международной конференции «Социальные клинические проблемы сексологии и сексопатологии». М., 2002.
10. Акбаров А.З., Рахимова Г.Н., Джураева А.Ш. Коррекция эректильной дисфункции Берлитионом у мужчин, больных сахарным диабетом // Вестник врача общей практики. 2001. № 2. С. 16–17.
11. Акбаров А.З., Рахимова Г.Н., Исмаилов С.И. и др. Эректильная дисфункция у мужчин здоровых и больных сахарным диабетом // Проблемы биологии медицины. 2007. № 1. С. 93–96.
12. Верткин А.Л., Зорина С.А., Новикова И.М. и др. Эффективность и безопасность метаболической фармакотерапии эректильной дисфункции у больных диабетической невропатией // Consilium Medicum. 2008. № 4. С. 52–58.
13. Гусакова Д.А., Ефремов Е.А. Патогенетический подход к применению альфа-липоевой кислоты в лечении эректильной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом // Фарматека. 2014. № 12. С. 73–78.

Experience of Using Alpha-Lipoic Acid in Treatment of Erectile Dysfunction in Patients with Diabetes Mellitus in Russia

S.V. Popov

Research Center of Neurology

Contact person: Sergey Vitalyevich Popov, servit77@yandex.ru

Development of oxidative stress and its negative impact on cellular metabolism upon diabetes mellitus and diabetic neuropathy underlie a need to administer antioxidants. For a long time, erectile dysfunction in such patients was successfully corrected by using alpha-lipoic acid that possesses a prominent antioxidant potential. The results of clinical trials on efficacy of different drugs containing alpha-lipoic acid allow to successfully and pathogenetically-justified use it in treatment of erectile dysfunction caused by diabetic neuropathy.

Key words: erectile dysfunction, diabetes mellitus, neuropathy, oxidative stress, antioxidant, alpha-lipoic acid

Урология



Химиопревентивная терапия рака предстательной железы

Л.М. Рапопорт, Д.Г. Цариченко, Т.М. Ганжа

Адрес для переписки: Тимур Михайлович Ганжа, timurmed@hotmail.com

Превентивная терапия рака предстательной железы – активно развивающееся в настоящее время направление онкологии. Множество исследований во всем мире посвящено анализу возможности предотвращения развития онкологических заболеваний с помощью соблюдения диет, приема пищевых добавок и лекарственных препаратов. Несмотря на противоречивые результаты, безопасность такой терапии открывает новые возможности для химиопревентивного лечения. ПростаДоз – новая комбинация компонентов, которая обладает превентивной активностью в отношении рака предстательной железы и потенциал которой в этом направлении еще полностью не раскрыт.

Ключевые слова: химиопревентивная терапия, рак предстательной железы, ПростаДоз

Введение

Вопросы профилактики онкологических заболеваний с каждым годом приобретают все большую популярность. В онкологии сформировано новое направление химиопревентивной терапии, изучающей возможности лекарственных препаратов, витаминов, биологически активных веществ предотвращать или отсрочивать развитие онкологического процесса [1]. В настоящее время выделяют три направления химиопревентивного лечения. Первичная профилактика направлена на предотвращение

формирования злокачественного новообразования у здорового в этом отношении населения. Люди этой группы имеют высокий риск заболевания в связи с наличием известных генетических мутаций или факторов риска, например курения, predisposing к онкологическому процессу.

Вторичная профилактика осуществляется среди пациентов с цитологически или гистологически выявленными предраковыми изменениями с целью предотвращения дальнейшей трансформации клеток в раковые.

Третичная профилактика проводится среди пациентов после лечения начальных форм рака ($T_{in situ-1}$) или предраковых изменений.

Рак предстательной железы

Рак предстательной железы – это наиболее часто встречающаяся у мужчин опухоль [2]. Такие особенности заболевания, как длительный промежуток времени между началом и развитием неизлечимой стадии, изученная гормональная зависимость и высокая распространенность, позволяют активно исследовать возможности химиопревентивного воздействия.

Во многом идея развития химиопревентивной терапии базируется на выявлении веществ, способных негативно влиять на какой-либо из этапов канцерогенеза (трансформация нормальной клетки в раковую) или блокировать его, предотвращая тем самым развитие опухоли. К сожалению, исследовательский процесс ограничен в большинстве случаев результатами *in vitro*, а окончательный эффект оценим лишь косвенно. Тем не менее уже проведено немало рандомизированных клинических исследований, в которых изучались возможности как лекарственных



препаратов и биологически активных веществ, так и различных диет.

Общепризнанной причиной развития диспластических процессов в клетке является дисбаланс клеточного метаболизма на фоне избытка прооксидантов и нехватки антиоксидантов, повышенного образования свободных радикалов и повреждения ДНК, усиления перекисного окисления липидов (рисунок) [3, 4]. В этой связи неудивительно, что поиск средства, предотвращающего онкогенез, проводится среди известных антиоксидантов. Следует учитывать необходимость поддерживать баланс внутриклеточного метаболизма, который может нарушить как повышенный уровень антиоксидантов, так и их дефицит [5, 6]. Идеальный химиопреventивный препарат – это недорогое, безопасное, хорошо переносимое и эффективное средство, которое не снижает качество жизни людей, а значит, может приниматься длительно.

Статины

Неожиданным получился анализ результатов приема статинов с целью контроля уровня холестерина. R.H. Vreau и соавт. наблюдали 2447 мужчин от 40 до 79 лет с 1997 по 2009 г., для анализа случайным образом было отобрано 634 из них. В этой группе достоверно снизился риск необходимости проведения биопсии предстательной железы, обнаружения рака предстательной железы, а также выявления агрессивной опухоли (выше 7 баллов по шкале Глисона) [7]. Причем длительность приема положительно сказывалась на выраженности корреляции этих эффектов. Подобные закономерности могут быть объяснены как недостаточной диагностикой заболевания, так и его предотвращением. Не следует забывать и о гиполипидемической диете, влияние которой не учитывалось.

M.S. Geybels и соавт. исследовали 1001 пациента с диагностированным с 2002 по 2005 г. раком пред-

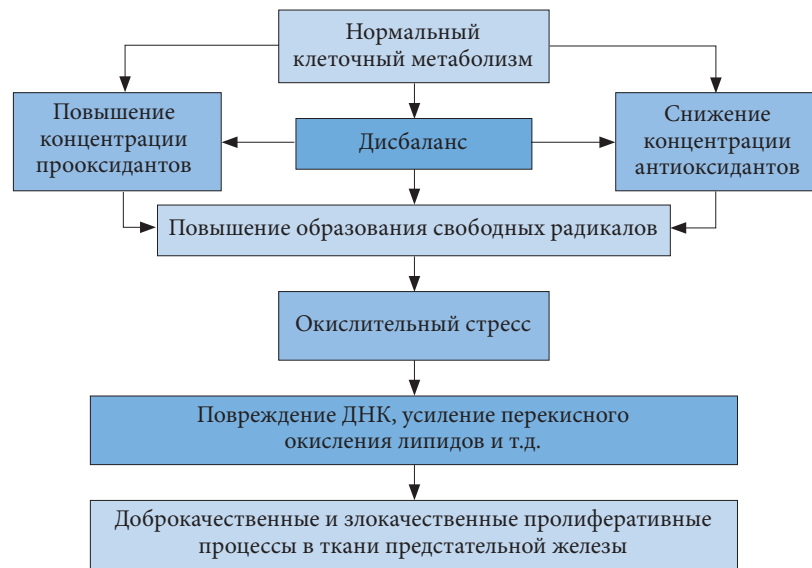


Рисунок. Концепция развития клеточной трансформации

стательной железы, 289 из которых уже длительно принимали статины. При анализе данных обнаружено достоверное снижение риска смерти и отсутствие влияния на прогрессию или рецидив заболевания [8].

Ингибиторы 5-альфа-редуктазы

Финастерид – препарат, блокирующий превращение тестостерона в дигидротестостерон, применяется в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы. В исследовании PCPT в период с 1994 по 1997 г. были включены 18 882 мужчины. В 2008 г. было продемонстрировано снижение риска развития рака предстательной железы на 24,8% в группе мужчин низкого риска, принимавших финастерид ежедневно в течение семи лет. Однако также отмечена тенденция к более низкой степени дифференцировки опухоли у заболевших: 7–10 баллов по шкале Глисона в 37% случаев на фоне приема препарата против 22% в группе плацебо. Исследователи объяснили последнее снижением количества опухолей избирательно за счет высокодифференцированных форм [9].

При анализе той же когорты в 2013 г. было определено, что финастерид снижает риск раз-

вития рака предстательной железы примерно на одну треть. Низкодифференцированный рак предстательной железы чаще обнаруживался в группе приема финастерида, чем в группе плацебо, но после 18 лет наблюдения не было отмечено никакого существенного различия между группами в частоте общей выживаемости и выживаемости после диагностики рака предстательной железы [10].

Дутастерид – препарат второго поколения этой группы – более избирательно блокирует 5-альфа-редуктазу, участвующую в превращении тестостерона в активную форму. В ходе исследования ReDuCE отмечено снижение частоты развития низкодифференцированных форм аденокарциномы, заболеваемость в группе приема дутастерида не отличалась от таковой в группе плацебо, риск выявления рака предстательной железы в ходе биопсии в группе приема дутастерида был на 23% ниже [11].

Экстракт *Serenoa repens*

Пальметто (*Serenoa repens*) – древле применяемый экстракт плодов карликовой пальмы, богат жирными кислотами и фитостеролами. Его противовоспалительное действие свя-

Урология



зано с ингибированием синтеза простагландинов, метаболитов 5-оксигеназы и арахидоновой кислоты в предстательной железе и активных кислотных радикалов в нейтрофилах человека [12–14]. В десятилетнем наблюдении 38 мужчин с гиперплазией предстательной железы, которые ежедневно принимали 320 мг экстракта, констатируется отсутствие прогрессирования заболевания как по субъективным (сумма баллов по международной шкале оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы и индексу качества жизни), так и объективным (объем предстательной железы, скорость мочеиспускания, объем остаточной мочи) критериям [15]. При этом не было зарегистрировано нежелательных эффектов, непосредственно связанных с приемом исследуемого препарата. Можно предположить, что торможение роста ткани предстательной железы снижало риск канцерогенеза.

Цинк

Цинк – важный микроэлемент, играет ключевую роль в синтезе ДНК и РНК, регуляции иммунной системы и клеточного метаболизма. Его концентрация в простате выше, чем в других тканях организма.

В исследовании SU.VI.MAX (2004) велось наблюдение за более чем 13 тыс. взрослых французов, которые принимали в комплексе низкие дозы витамина Е, витамина С, бета-каротина, селена

и цинка или плацебо. После семилетней медианы наблюдения не было зафиксировано никаких серьезных различий в заболеваемости раком между основной группой и группой плацебо. При изолированном анализе отмечено, что мужчины, принимавшие антиоксиданты, имели более низкий риск развития рака и смерти от всех причин, чем мужчины, принимавшие плацебо. У женщин такой закономерности не выявлено. До конца не ясно, насколько велик вклад цинка в этот эффект. Следует также обратить внимание на то, что люди при включении в исследование имели более низкий уровень антиоксидантов, особенно бета-каротина и витаминов С и Е, чем по завершении [16].

Результаты подгруппы более 5000 мужчин из исследования SU.VI.MAX были проанализированы с целью определить, влияет ли прием витаминов Е, С, бета-каротина, селена и цинка на риск развития рака предстательной железы. Примерно через восемь лет мужчины, участвовавшие в исследовании, с изначально низким уровнем простатического специфического антигена (ПСА) (менее 3 нг/мл) имели немногим более низкий риск развития рака предстательной железы. Риск развития рака предстательной железы у мужчин с изначально высоким уровнем ПСА (3 нг/мл и более) был чуть выше. Однако обе закономерности не были статистически значимыми в обследованной группе [17].

В Швеции за период с 1989 по 1994 г. было отобрано 525 мужчин младше 80 лет, наблюдение проводилось вплоть до 2009 г., и в среднем его длительность составила 6,4 года. 42% мужчин умерли от рака предстательной железы и 49% – от других причин. Была установлена связь повышенного содержания цинка в диете и снижения вероятности смерти от рака предстательной железы, связь была более выражена именно при локализованной форме заболевания [18].

Итальянское многоцентровое исследование (1991–2002) по типу «случай – контроль» включало 1294 пациента с впервые выявленным раком предстательной железы и 1451 пациента контрольной группы без неопластических и гормональных заболеваний. На основании анкетирования и таблиц состава продуктов было оценено влияние содержания цинка в употребляемой еде на риск развития рака предстательной железы. Авторы выявили повышенный риск заболевания распространенным раком предстательной железы у когорты пациентов с повышенным содержанием цинка в диете, что позволило им предположить отсутствие положительного влияния последнего на канцерогенез [19].

В США в исследовании HPFS, включавшем 46 974 мужчины, в течение 14 лет наблюдения – с 1986 по 2000 г. – установлен 2901 случай впервые выявленного рака предстательной железы, в 434 случаях – с распространенной формой заболевания. Употребление цинка до 100 мг/сут не было связано с риском развития рака предстательной железы. Те же, кто принимал более 100 мг в день, по сравнению с не принимавшими имели в 2,29 раза больший риск развития распространенного рака предстательной железы. При приеме цинка дольше десяти лет риск возрастал до 2,37 раза. Эти данные предполагают негативную роль избыточного употребления цинка в канцерогенезе [20].

Селен

Селен оказывает антиоксидантное действие, контролирует пролиферацию клеток за счет стимуляции апоптоза [21, 22], а также регуляции иммунного ответа [23].

В одном из последних исследований 699 мужчин с высоким риском развития рака предстательной железы (ПСА более 4 нг/мл, биопсия отрицательная) были разделены на три равные группы: ежедневный прием 200, 400 мкг

Химиопреventивная терапия изучает возможность медицинских препаратов, витаминов, биологически активных веществ предотвращать или отсрочивать развитие онкологического процесса. Идеальный химиопреventивный препарат – это недорогое, безопасное и эффективное средство, которое может приниматься длительно



селена или плацебо в течение пяти лет. Не отмечено статистически достоверного влияния микроэлемента на уровень ПСА и риск возникновения рака предстательной железы [24].

В другой анализ были включены 140 мужчин с впервые диагностированным локализованным раком предстательной железы, выбравших активное наблюдение. Последнее проводилось в течение пяти лет. Мужчины также были разделены на группы, принимавшие ежедневно селен по 200 и 800 мкг или плацебо. Положительного влияния на уровень ПСА не отмечено, а в группе больных с исходно высоким уровнем селена в крови, принимавших селен 800 мкг/сут, получен рост ПСА, этим обусловленный [25].

В то же время прием 200 мкг селена и плацебо 60 здоровыми мужчинами привел к достоверному снижению уровня ПСА, что предположительно связали с одновременно возросшей активностью глутатионпероксидазы [26].

В десятилетнем исследовании EPIC-Heidelberg мужчины заполняли анкеты, содержащие вопросы об их режиме питания, затем каждые два-три года определялся уровень селена в их крови. У мужчин с высокой концентрацией селена в крови отмечено снижение риска развития рака предстательной железы [27].

Витамин E

Витамин E защищает клетки от свободных радикалов, влияет на стабилизацию мембран, стимулирует апоптоз [28–30]. Исследование SELECT является наиболее крупным из проведенных, в него было включено 35 533 здоровых мужчины (возраст более 50 лет; уровень ПСА менее 4 нг/мл, данные пальцевого ректального исследования непозднительные). Мужчины были разделены на четыре группы и принимали в различных комбинациях витамин E (400 мг альфа-токоферола), селен (200 мкг

L-селенометионина), плацебо. По завершении не получено данных об уменьшении риска возникновения рака предстательной железы [31]. Однако к 2011 г. отмечен прирост заболеваемости раком предстательной железы на 17% в группе изолированного приема витамина E. В группе приема селена прирост был недостоверный, но у мужчин с его исходно высоким уровнем риск заболевания увеличился на 91% [30]. В этой же группе к 2014 г. анализ результатов показал повышенный риск развития рака предстательной железы в тяжелой форме [32].

Другое масштабное рандомизированное исследование PHS II включало 14 641 врача старше 50 лет, из них у 1307 в анамнезе были злокачественные опухоли других локализаций. Мужчинам был назначен ежедневный прием одного из элементов: 400 МЕ витамина E, 500 мг витамина C или плацебо. Медиана периода наблюдения составила восемь лет, было выявлено 1008 случаев рака предстательной железы и 1943 случая других опухолей, однако статистически достоверности различий по заболеваемости между группами не обнаружено [33].

Витамин A

По результатам исследования CARET витамин A не рекомендован для профилактики рака предстательной железы [34]. Однако уже установлено, что предшественник витамина A – ликопин в 10 раз активнее витамина E как антиоксидант, а также оказывает подавляющее действие на инсулиноподобный фактор роста [35, 36]. Эпидемиологические исследования показали, что в регионах с высоким потреблением пищевых ликопинов (например, томатов) риск развития рака предстательной железы ниже [37, 38]. В одном из исследований 32 мужчины с простатической интраэпителиальной неоплазией высокой степени по результатам биопсии принима-

ли ликопин по 20–25 мг ежедневно. Уровень ПСА не изменился, но пониженная концентрация ликопина в ткани предстательной железы (менее 1 нг/мг) была обусловлена наличием рака предстательной железы [39]. Похожий анализ был проведен на аналогичной группе из 20 мужчин и равной контрольной группе при приеме 4 мг ликопина два раза в день в течение двух лет. В результате отмечено меньшее снижение уровня ПСА, чем в группе контроля, но развитие аденокарциномы отмечено чаще у пациентов, не получавших добавки [40].

Фитоэстрогены

Фитоэстрогены – это разнородная группа природных нестероидных растительных соединений, которые благодаря своей структуре, сходной с эстрадиолом, могут вызывать эстрогенный и антиэстрогенный эффект. Такое влияние безусловно может распространяться и на гормональнозависимую опухоль предстательной железы – аденокарциному.

Говоря о фитоэстрогенах, чаще всего вспоминают сою и соевые продукты, богатые изофлавонами – генистеином, дайдзеином, глицитеином. Одно из исследований обнаружило снижение риска рака предстательной железы на 70% при регулярном употреблении одного стакана соевого молока в сутки [41]. При наблюдении 59 пациентов, страдающих локализованным раком предстательной железы, получавших ежедневно 60 мг изофлавоноидов сои в 60 г соевого белка в течение 12 недель, отмечено снижение или отсутствие роста уровня тестостерона (61 против 33% в группе плацебо), снижение общего ПСА или отсутствие изменений (69 по сравнению с ростом в 55% в группе плацебо) [42].

Индолы

Еще в 1992 г. было достоверно установлено наличие обратной зависимости между высоким



Одним из средств, в состав которых входят компоненты с доказанной клинической эффективностью, является ПростаДоз. ПростаДоз единственный на российском рынке содержит экстракт TEAVIGO™. 94% экстракта TEAVIGO™ составляет наиболее активный катехин – эпигаллокатехин-3-галлат, в нем отсутствуют кофеин и вредные примеси

уровнем употребления в пищу овощей семейства крестоцветных (различные виды капусты, редис, репа, брюква) и частотой возникновения рака предстательной железы и других опухолей. К настоящему времени из растений семейства крестоцветных удалось выделить обладающие противоопухолевым действием индолы: аскорбиген, индол-3-карбинол (антиандрогенные свойства, ингибирует стимулированный дигидротестостероном синтез ДНК), дииндолиметан, а также изотиоционаты, наиболее активным из которых является сульфорафан (задержка клеточного цикла, стимуляция апоптоза, ингибирование опухолевой инвазии и ангиогенеза, противовоспалительное действие) [43–47].

Зеленый чай

Более низкий уровень заболеваемости раком предстательной железы в азиатских странах связывают с пищевыми пристрастиями, в частности, потребление зеленого чая значительно превышает объемы в других регионах [48]. При оценке заболеваемости потребление не менее одного литра зеленого чая в сутки сни-

жало риск развития рака предстательной железы на 73%, при потреблении чая на протяжении более 40 лет – на 82% [49]. Кроме того, имеется результативный опыт употребления зеленого чая для профилактики развития или прогрессии заболевания у больных с простатической интраэпителиальной неоплазией или высокодифференцированным раком [50].

В поисках действующего начала зеленого чая из его экстракта выделены катехины: эпигаллокатехин-3-галлат, эпигаллокатехин, эпикатехин-3-галлат, эпикатехин. Наиболее активным является эпигаллокатехин-3-галлат, способный ингибировать 5-альфа-редуктазу, индуцировать ген кластерина, ингибированный в раковых клетках, что напрямую связано с апоптозом и антипролиферативными механизмами. Антиоксидантная активность эпигаллокатехин-3-галлата обнаруживается во всех здоровых клетках.

S. Bettuzzi и M. Brausi в 2006 г. представили достоверные результаты предотвращения рака предстательной железы при простатической интраэпителиальной неоплазии высокой степени, а также улучшение качества жизни на фоне приема экстракта зеленого чая (эпигаллокатехин 5,5%; эпикатехин 12,24%; эпигаллокатехин-3-галлат 51,8%; эпикатехин-3-галлат 6,12%; кофеин 1%) [51]. В 2008 г. ученые продолжили наблюдение и подтвердили тормозящее влияние катехинов зеленого чая на прогрессирование рака предстательной железы [52]. Даже у пациентов с локализованным раком предстательной железы, получавших перед простатэктомией в течение нескольких дней пищевые добавки, производимые из декофеинизирован-

ного зеленого чая и содержащие 65% эпигаллокатехин-3-галлата и 22% других катехинов, достоверно снижался уровень ПСА крови [53].

ПростаДоз

Одним из средств, доступных мужчинам в России и содержащих компоненты, имеющие доказанную клиническую эффективность, является ПростаДоз (ProstaDоз). ПростаДоз – биологически активная добавка к пище в капсулах. В состав каждой капсулы входит 2,8 мг витамина Е, 1,8 мг цинка, 33 мкг селена, 150 мг экстракта плодов пальметто (*Serenoa repens*), 30 мг индол-3-карбинола, 20 мг экстракта зеленого чая TEAVIGO™. Эта комбинация биоантипролиферативных и антиоксидантных средств уже доказала свою эффективность в лечении пациентов с хроническим простатитом [54]. ПростаДоз единственный на российском рынке содержит экстракт TEAVIGO™. 94% экстракта TEAVIGO™ составляет наиболее активный катехин – эпигаллокатехин-3-галлат, в нем отсутствуют кофеин и вредные примеси.

Заключение

Противоречивые результаты исследований указывают на сложность оценки влияния того или иного микронутриента на онкогенез, но ни в коей мере не должны препятствовать продолжению поиска биологически активных веществ, способных предотвращать или отсрочивать развитие онкологического процесса. Потенциал представленного фирмой «Штада» комплекса ПростаДоз, на наш взгляд, в достижении целей химиопрофилактики заболеваний предстательной железы еще не раскрыт. ☺

Литература

1. Thompson I.M., Goodman P.J., Tangen C.M. et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 349. P. 215–224.
2. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013 // CA Cancer J. Clin. 2013. Vol. 63. № 1. P. 11–30.
3. Woźniak A., Masiak R., Szpinda M. et al. Oxidative stress markers in prostate cancer patients after HDR brachytherapy combined with external beam radiation // Oxid. Med. Cell. Longev. 2012. Vol. 2012. ID 789870.

ПростаДоз®

ОПТИМАЛЬНЫЙ МАРШРУТ
К МУЖСКОМУ ЗДОРОВЬЮ



- Экстракт плодов карликовой пальмы (Сабаль)
- Экстракт «TEAVIGO™»
- Индол-3-карбинол
- Витамин Е
- Цинк
- Селен

Свидетельство о регистрации
№ RU.77.99.11.003.Е.016995.12.12 от 12.12.2012 г.



STADA
C I S

www.stada.ru

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



4. Battisti V., Maders L.D.K., Bagatini M.D. et al. Oxidative stress and antioxidant status in prostate cancer patients: relation to Gleason score, treatment and bone metastasis // Biomed. Pharmacother. 2011. Vol. 65. № 7. P. 516–524.
5. Valko M., Leibfritz D., Moncol J. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2007. Vol. 39. № 1. P. 44–84.
6. Bouayed J., Bohn T. Exogenous antioxidants – double-edged swords in cellular redox state: health beneficial effects at physiologic doses versus deleterious effects at high doses // Oxid. Med. Cell. Longev. 2010. Vol. 3. № 4. P. 228–237.
7. Breau R.H., Karnes R.J., Jacobson D.J. et al. The association between statin use and the diagnosis of prostate cancer in a population based cohort // J. Urol. 2010. Vol. 184. № 2. P. 494–500.
8. Geysels M.S., Wright J.L., Holt S.K. et al. Statin use in relation to prostate cancer outcomes in a population-based patient cohort study // Prostate. 2013. Vol. 73. № 11. P. 1214–1222.
9. Redman M.W., Tangen C.M., Goodman P.J. et al. Finasteride does not increase the risk of high-grade prostate cancer: a bias-adjusted modeling approach // Cancer Prev. Res. 2008. Vol. 1. № 3. P. 174–181.
10. Thompson I.M., Goodman P.J., Tangen C.M. et al. Long-term survival of participants in the prostate cancer prevention trial // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369. P. 603–610.
11. Grubb R.L., Andriole G.L., Somerville M.C. et al. The REDUCE follow-up study: low rate of new prostate cancer diagnoses observed during a 2-year, observational, followup study of men who participated in the REDUCE trial // J. Urol. 2013. Vol. 189. № 3. P. 871–877.
12. Champault G., Patel J.C., Bonnard A.M. A double-blind trial of an extract of the plant *Serenoa repens* in benign prostatic hyperplasia // Br. J. Clin. Pharmacol. 1984. Vol. 18. № 3. P. 461–462.
13. Paubert-Braquet M., Mencia Huerta J.M., Cousse H. et al. Effect of the lipidic lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) on the ionophore A23187-stimulated production of leukotriene B4 (LTB4) from human polymorphonuclear neutrophils // Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. 1997. Vol. 57. № 3. P. 299–304.
14. Plosker G.L., Brogden R.N. *Serenoa repens* (Permixon). A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in benign prostatic hyperplasia // Drugs Aging. 1996. Vol. 9. № 5. P. 379–395.
15. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Демидко Ю.Л. и др. Результаты 10-летнего исследования эффективности и безопасности применения экстракта *Serenoa repens* у пациентов с риском прогрессирования аденомы предстательной железы // Урология. 2013. № 4. С. 32–36.
16. Herberg S., Galan P., Preziosi P. et al. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals // Arch. Intern. Med. 2004. Vol. 164. № 21. P. 2335–2342.
17. Meyer F., Galan P., Douville P. et al. Antioxidant vitamin and mineral supplementation and prostate cancer prevention in the SU.VI.MAX trial // Int. J. Cancer. 2005. Vol. 116. № 2. P. 182–186.
18. Epstein M.M., Kasperzyk J.L., Andr n O. et al. Dietary zinc and prostate cancer survival in a Swedish cohort // Am. J. Clin. Nutr. 2011. Vol. 93. № 3. P. 586–593.
19. Gallus S., Foschi R., Negri E. et al. Dietary zinc and prostate cancer risk: a case-control study from Italy // Eur. Urol. 2007. Vol. 52. № 4. P. 1052–1056.
20. Leitzmann M.F., Stampfer M.J., Wu K. et al. Zinc supplement use and risk of prostate cancer // J. Natl. Cancer Inst. 2003. Vol. 95. № 13. P. 1004–1007.
21. Ip C., Dong Y., Ganther H.E. New concepts in selenium chemoprevention // Cancer Metastasis Rev. 2002. Vol. 21. № 3–4. P. 281–289.
22. Menter D.G., Sabichi A.L., Lippman S.M. Selenium effects on prostate cell growth // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2000. Vol. 9. № 11. P. 1171–1182.
23. Мазо Е.Б., Мешков В.В. Простатическая интраэпителиальная неоплазия. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001.
24. Algotar A.M., Stratton M.S., Ahmann F.R. et al. Phase 3 clinical trial investigating the effect of selenium supplementation in men at high-risk for prostate cancer // Prostate. 2013. Vol. 73. № 3. P. 328–335.
25. Stratton M.S., Algotar A.M., Ranger-Moore J. et al. Oral selenium supplementation has no effect on prostate-specific antigen velocity in men undergoing active surveillance for localized prostate cancer // Cancer Prev. Res. (Phila.). 2010. Vol. 3. № 8. P. 1035–1043.
26. Zhang W., Joseph E., Hitchcock C. et al. Selenium glycinate supplementation increases blood glutathione peroxidase activities and decreases prostate-specific antigen readings in middle-aged US men // Nutr. Res. 2011. Vol. 31. № 2. P. 165–168.
27. Steinbrecher A., M plan C., Hesketh J. et al. Effects of selenium status and polymorphisms in selenoprotein genes on prostate cancer risk in a prospective study of European men // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2010. Vol. 19. № 11. P. 2958–2968.
28. Jiang Q., Ames B.N. Gamma-tocopherol, but not alpha-tocopherol, decreases proinflammatory eicosanoids and inflammation damage in rats // FASEB J. 2003. Vol. 17. № 8. P. 816–822.
29. Gunawardena K., Murray D.K., Meikle A.W. Vitamin E and other antioxidants inhibit human prostate cancer cells through apoptosis // Prostate. 2000. Vol. 44. № 4. P. 287–295.
30. Israel K., Yu W., Sanders B.G. et al. Vitamin E succinate induces apoptosis in human prostate cancer cells: role for Fas in vitamin E succinate-triggered apoptosis // Nutr. Cancer. 2000. Vol. 36. № 1. P. 90–100.
31. Klein E.A., Thompson I.M., Lippman S.M. et al. SELECT: the selenium and vitamin E cancer prevention trial // Urol. Oncol. 2003. Vol. 21. P. 59–65.
32. Kristal A.R., Darke A.K., Morris J.S. et al. Baseline selenium status and effects of selenium and vitamin E supplementation on prostate cancer risk // J. Natl. Cancer Inst. 2014. Vol. 106. № 3. P. 456.
33. Gaziano M., Glynn R.J., Christen W.G. et al. Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men: The Physicians' Health Study II randomized controlled trial // JAMA. 2009. Vol. 301. № 1. P. 52–62.



34. Neuhouser M.L., Barnett M.J., Kristal A.R. et al. Dietary supplement use and prostate cancer risk in the carotene and retinol efficacy trial // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2009. Vol. 11. P. 2202–2206.
35. Газиев А.И. Ликопин – потенциальное средство профилактики рака и сердечно-сосудистой патологии // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2001. № 3. С. 3–11.
36. Karas M., Amir H., Fishman D. et al. Lycopene interferes with cell cycle progression and insulin-like growth factor I signaling in mammary cancer cells // *Nutr. Cancer.* 2000. Vol. 36. № 1. P. 101–111.
37. Ford N.A., Elsen A.C., Zuniga K. et al. Lycopene and apo-12'-lycopenal reduce cell proliferation and alter cell cycle progression in human prostate cancer cells // *Nutr. Cancer.* 2011. Vol. 63. № 2. P. 256–263.
38. Zhang X., Wang Q., Neil B. et al. Effect of lycopene on androgen receptor and prostate-specific antigen velocity // *Chin. Med. J. Engl.* 2010. Vol. 123. № 16. P. 2231–2236.
39. Mariani S., Lionetto L., Cavallari M. et al. Low prostate concentration of lycopene is associated with development of prostate cancer in patients with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia // *Int. J. Mol. Sci.* 2014. Vol. 15. № 1. P. 1433–1440.
40. Mohanty N.K., Saxena S., Singh U.P. et al. Lycopene as a chemopreventive agent in the treatment of high-grade prostate intraepithelial neoplasia // *Urol. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 6. P. 383–385.
41. Jacobsen B.K., Knutsen S.F., Fraser G.E. Does high soy milk intake reduce prostate cancer incidence? The Adventist Health Study (United States) // *Cancer Causes Control.* 1998. Vol. 9. № 6. P. 553–557.
42. Kumar N.B., Cantor A., Allen K. et al. The specific role of isoflavones in reducing prostate cancer risk // *Prostate.* 2004. Vol. 59. № 2. P. 141–147.
43. Le H.T., Schaldach C.M., Firestone G.L. et al. Plant-derived 3,3'-diindolylmethane is a strong androgen antagonist in human prostate cancer cells // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278. № 23. P. 21136–21145.
44. Chiao J.W., Chung F.L., Kancherla R. et al. Sulforaphane and its metabolite mediate growth arrest and apoptosis in human prostate cancer cells // *Int. J. Oncol.* 2002. Vol. 20. № 3. P. 631–636.
45. Singh S.V., Srivastava S.K., Choi S. et al. Sulforaphane-induced cell death in human prostate cancer cells is initiated by reactive oxygen species // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 11. № 20. P. 19911–19924.
46. Melchini A., Traka M.H., Catania S. et al. Antiproliferative activity of the dietary isothiocyanate erucin, a bioactive compound from cruciferous vegetables, on human prostate cancer cells // *Nutr. Cancer.* 2013. Vol. 65. № 1. P. 132–138.
47. Watson W.G., Beaver M.L., Williams E.D. et al. Phytochemicals from cruciferous vegetables, epigenetics, and prostate cancer prevention // *AAPS J.* 2013. Vol. 11. № 4. P. 951–961.
48. Nelson W.G., De-Marzo A.M., Isaacs W.B. Prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. P. 366–381.
49. Jian L., Xie L., Lee A. et al. Protective effect of green tea against prostate cancer: a case-control study in Southeast China // *Int. J. Cancer.* 2004. Vol. 108. P. 130–135.
50. Adhami V.M., Siddiqui I.A., Sarfaraz S. et al. Effective prostate cancer chemopreventive intervention with green tea polyphenols in the TRAMP model depends on the stage of the disease // *Clin. Cancer Res.* 2009. Vol. 15. № 6. P. 1947–1953.
51. Bettuzzi S., Brausi M., Rizzi F. et al. Chemoprevention of human prostate cancer by oral administration of green tea catechinahius in volunteers with high-grade prostate intraepithelial neoplasia: a preliminary report from a one-year proof-of-principle study // *Cancer Res.* 2006. Vol. 66. № 2. P. 1234–1240.
52. Brausi M., Rizzi F., Bettuzzi S. Chemoprevention of human prostate cancer by green tea catechins: two years later. A follow-up update // *Eur. Urol.* 2008. Vol. 54. № 2. P. 472–473.
53. McLarty J., Bigelow R.L., Smith M. et al. Tea polyphenols decrease serum levels of prostate-specific antigen, hepatocyte growth factor, and vascular endothelial growth factor in prostate cancer patients and inhibit production of hepatocyte growth factor and vascular endothelial growth factor in vitro // *Cancer Prev. Res. (Phila.).* 2009. Vol. 2. № 7. P. 673–682.
54. Камалов А.А., Абоян М.Э., Ситдыкова М.Э. и др. Применение ПростаДоза у больных хроническим простатитом: результаты мультицентрового клинического нерандомизированного исследования // *Урология.* 2013. № 6. С. 67–73.

Урология

Prostate Cancer Chemopreventive Therapy

L.M. Rapoport, D.G. Tsarichenko, T.M. Ganzha

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Timur Mikhaylovich Ganzha, timurmed@hotmail.com

Today, prostate cancer chemopreventive therapy has been actively developing in oncology. Multiple studies worldwide are dedicated to analyzing an opportunity to prevent development of oncologic diseases by dieting, taking nutritional supplements and medicinal drugs. Despite controversial results, safety of such therapy opens up novel opportunities for chemoprevention. ProstaDoz is a new combination composed of ingredients with prostate cancer preventive activity, with the potential remained to be fully unveiled.

Key words: chemopreventive therapy, prostate cancer, ProstaDoz



Особенности лечения и профилактики неосложненной инфекции нижних мочевыводящих путей у женщин

А.В. Зайцев

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

В статье рассматриваются вопросы диагностики, лечения и профилактики неосложненной инфекции нижних мочевыводящих путей у женщин. Растущая резистентность уропатогенов к существующим антибиотикам требует постоянного бактериологического мониторинга, оптимизации антимикробной терапии и профилактики инфекций мочевыводящих путей. Для лечения необходимо применять препараты с доказанной эффективностью и меньшим риском развития коллатеральных эффектов. В качестве профилактики рецидивов инфекций мочевыводящих путей помимо назначения антибиотиков следует рассматривать альтернативные методы.

Ключевые слова: цистит, инфекция мочевыводящих путей, антибактериальная терапия, резистентность, фосфомицин

Введение

Инфекция мочевыводящих путей (ИМП) является одной из наиболее распространенных бактериальных инфекций, поражающей в мире ежегодно около 150 млн человек [1]. Стоимость лечения ИМП в США в 2000 г. составила 3,5 млрд долларов [2]. Неосложненная инфекция нижних мочевыводящих путей при отсутствии факторов риска (структурных или функциональных нарушений мочевыводящих путей) развивается преимущественно у женщин.

Согласно данным ряда авторов, у 50–60% взрослых женщин в течение жизни отмечается хотя бы один клинический эпизод ИМП [3].

Как правило, инфекция нижних мочевыводящих путей проявляется в виде острого цистита, с жалобами на учащенное мочеиспускание и urgency, дизурию, боли над лоном и в отдельных случаях на примесь крови в моче. Каждый эпизод инфекции нижних мочевыводящих путей сопровождается клиническими

проявлениями цистита в среднем в течение 6,1 дня, ограничением активности и потерей трудоспособности на протяжении 2,4 дня [4]. При этом достижение быстрого облегчения симптомов путем оптимального подбора антимикробной терапии с одновременным контролем возбудителя и профилактикой рецидива заболевания в настоящее время представляет собой непростую задачу.

Рецидивирующая инфекция нижних мочевыводящих путей определяется как два неосложненных случая ИМП в течение шести месяцев или как три клинических эпизода в течение 12 месяцев [5]. Большинство рецидивов происходит в течение первых трех месяцев после первичной инфекции. Среди женщин в возрасте от 17 до 82 лет, имевших в анамнезе ИМП, рецидив заболевания был отмечен в 44% случаев в течение одного года наблюдения (у 53% женщин старше 55 лет и 36% женщин младшего возраста) [6].

По данным итальянской национальной службы здравоохранения, 122 (39%) из 309 пациентов с ИМП в анамнезе перенесли рецидив инфекции нижних мочевыводящих путей. Из-за симптомов ИМП 243 (78%) женщины



отмечали проблемы в половой жизни, а 51 (17%) пациентка отказалась от нее совсем. Уровень дискомфорта и диспареунии (боль в области малого таза или наружных половых органов, испытываемая во время полового контакта) по визуальной аналоговой шкале в среднем составил 8 (7–10) баллов. В среднем на лечение одной пациентки было потрачено 229 (53–241) евро [7].

Методы диагностики

Урокультура остается золотым стандартом для подтверждения ИМП, однако на получение результата требуется более 24 часов. В большинстве случаев диагноз основывается на клинико-anamnestических, физикальных данных и результате анализа мочи. Применение для этого тест-полосок, позволяющих определить эстеразу лейкоцитов и наличие в моче нитритов, быстро и экономически выгодно. Однако ввиду того что не все уропатогены могут превращать нитраты в нитриты, этот метод имеет невысокую чувствительность, поэтому даже отрицательный результат не всегда позволяет исключить ИМП.

Вероятность ИМП возрастает при наличии гематурии и содержании в моче нитритов. Определяющим фактором остаются характерные для ИМП симптомы. Между тем примерно у 10–15% пациенток с клиническими симптомами ИМП бактериурия не выявляется с помощью рутинных методик [8]. При расстройствах мочеиспускания у 30–50% женщин бактериурия может отсутствовать. Вместе с тем бактериурия с низким титром (10^2 КОЕ) на фоне симптомов ИМП имеет определенную диагностическую ценность, позволяет поставить правильный диагноз и провести лечение.

Когда диагноз не вполне ясен, допускается отсроченное назначение антибиотиков. В этих случаях выполняется посев мочи, при положительном результате через 48 часов начинается антимикробная терапия [9, 10].

При рецидивирующей ИМП проводится тщательный сбор анамнеза, в том числе устанавливается возможная взаимосвязь эпизодов ИМП с половым контактом и методом контрацепции. Проводится гинекологический осмотр для исключения воспалительных заболеваний органов половой системы, заболеваний уретры, оценки топографо-анатомических взаимоотношений нижних мочевыводящих путей и половых органов, наличия атрофии влагалища либо выраженного пролапса тазовых органов (цистоцеле или выпадения матки). Возможное наличие остаточной мочи исключается с помощью УЗИ или катетеризации мочевого пузыря. Скрининг на сахарный диабет с последующей консультацией эндокринолога показан при выявлении сопутствующих факторов риска.

Лабораторные исследования при осложненном или рецидивирующем цистите, помимо общего анализа мочи (с определением нитритов и лейкоцитов), включают:

- бактериологическое исследование мочи, которое проводят для точного обнаружения возбудителя и его чувствительности к антибактериальным лекарственным средствам;
- обследование на инфекции, передаваемые половым путем (методом полимеразной цепной реакции исследуются соскобы из двух локусов – уретра, цервикальный канал);
- обследование на вирусные инфекции (иммуноферментный анализ для определения иммуноглобулинов к герпесу, цитомегаловирусу, мазок и посев отделяемого из влагалища с количественным определением лактобактерий) для исключения дисбиоза.

Этиология и патогенез

Этиология инфекции нижних мочевыводящих путей достаточно хорошо изучена. Спектр этиологических агентов при инфекции как нижних, так и верхних мочевыводящих путей оди-

наков и представлен *Escherichia coli* (70–95%) и *Staphylococcus saprophyticus* (5–10%). Иногда могут выделяться и другие представители *Enterobacteriaceae*, например *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, энтерококки. Такие грампозитивные организмы, как стрептококки группы В и D, составляют около 1–2%.

Escherichia coli – это основной возбудитель ИМП вследствие наличия факторов вирулентности, которые не только оказывают влияние на сродство возбудителя к уротелию (адгезия к клеткам эпителия вследствие наличия фимбрий и ворсин), но и препятствуют развитию иммунного ответа у пациента. Безусловно, помимо вирулентности и концентрации в моче имеются другие факторы риска развития ИМП.

Во-первых, анатомо-физиологические особенности женского организма: короткая и широкая уретра, близость к естественным резервуарам инфекции (анус, влагалище, клиторо-уретральное расстояние), гипермобильность уретры, уретрогименальные спайки, врожденные аномалии развития (эктопия мочевого пузыря, мочеотников, дистопия наружного отверстия уретры, гипоплазия седалищных костей), а также неврологические состояния у пожилых пациенток, связанные с повреждением спинного мозга либо диабетической невропатией. В эту группу факторов можно отнести и такие патологические состояния, как релаксация и выраженное опущение тазового дна, что ведет к появлению в мочевом пузыре остаточной мочи и может стать причиной рецидива ИМП [11, 12]. Во-вторых, частые сопутствующие гинекологические заболевания – воспалительные процессы во влагалище, гормональные нарушения (в том числе гипоэстрогения – ощелачивание pH влагалища и уменьшение количества *Lactobacillus*), приводящие к дисбиозу влагалища и размножению в нем патогенной микрофлоры, а также наличие шеечно-вагинальных антител [13, 14].

Урология



Таблица 1. Антибактериальная терапия острого неосложненного цистита у женщин пременопаузального возраста (Рекомендации Европейской ассоциации урологов, 2014) [19]

Антибиотики	Суточная доза	Продолжительность лечения
<i>Терапия первой линии</i>		
Фосфомицина трометамол	3 г	Один день
Нитрофурантоин	50 мг каждые шесть часов	Семь дней
Нитрофурантоин макрокристаллический	100 мг два раза в день	Пять – семь дней
Пивмециллин*	400 мг два раза в день	Три дня
Пивмециллин*	200 мг три раза в день	Пять дней
<i>Альтернативная терапия</i>		
Ципрофлоксацин	250 мг два раза в день	Три дня
Левифлоксацин	250 мг четыре раза в день	Три дня
Норфлоксацин	400 мг два раза в день	Три дня
Офлоксацин	200 мг два раза в день	Три дня
<i>При локальной резистентности Escherichia coli < 20%</i>		
Триметоприм/сульфаметоксазол	160/800 мг два раза в день	Три дня
Триметоприм	200 мг два раза в день	Пять дней

* Применяется только в Скандинавии, Нидерландах, Австрии и Канаде.

В-третьих, поведенческие аспекты: частота половых актов (наличие инфекций, передаваемых половым путем) и характер применяемых контрацептивов. Так, Nonoxonyl-9, наиболее часто применяемый спермицид, токсичен для лактобактерий, особенно перекись-продуцирующих, включая *Lactobacillus crispatus*. Токсический эффект спермицидов менее выражен в отношении *Escherichia coli*, при этом ее адгезивные свойства могут даже усиливаться. Наблюдается более частая колонизация влагалища *Escherichia coli* у женщин, применяющих спермициды [15].

В-четвертых, наличие гематурии и ургентного мочеиспускания, по мнению ряда исследователей, свидетельствует о присутствии в высокой степени вирулентной микрофлоры.

В-пятых, риск рецидива повышается у больных моложе 15 лет и при наличии ИМП в анамнезе у матери. Продолжаются исследования индивидуальных генетических особенностей, включая группу крови Lewis, основанные на параметрах четырех антигенов, кодируемых геном Le (локализован на хромосоме 19) и полиморфизма Toll-like рецепторов [16].

Проблема антибактериальной резистентности

Поскольку *Escherichia coli* остается наиболее распространенным уропатогеном, составляя 65–95% от микроорганизмов, выделяемых из мочевыводящих путей, многие эпидемиологические исследования сфокусированы на изучении резистентности кишечной палочки. Особое внимание сегодня уделяется связи между назначением антибиотиков, их коллатеральным повреждающим действием и развитием резистентности уропатогенов.

В ходе международного эпидемиологического исследования при неосложненном цистите у женщин (ARESC) в девяти странах Европы (включая Россию) и Бразилии определялась чувствительность уропатогенов к девяти антибиотикам (назначаемым перорально) на основании требований Института клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI). Согласно полученным данным, основным уропатогеном являлась *Escherichia coli* (74,6%), далее *Enterococcus faecalis* (4,0%), *Staphylococcus saprophyticus* (3,6%), *Klebsiella pneumoniae* (3,5%) и *Proteus*

mirabilis (3,5%). Наибольшую чувствительность *Escherichia coli* показала к фосфомицину (98,1%), несколько меньшую – к мецилину (95,8%), нитрофурантоину (95,2%) и ципрофлоксацину (91,8%). Низкой оказалась чувствительность этого уропатогена к ампициллину (45,1%) и ко-тримоксазолу (70,5%). На среднем уровне была продемонстрирована чувствительность к амоксицилину (амоксициллин/клавулановая кислота) (82,1%), цефуроксиму (82,5%) и налидиксовой кислоте (82,5%). В общем спектре чувствительность уропатогенов была следующей: к фосфомицину – 96,4%, мецилину – 95,9%, ципрофлоксацину – 90,3% и нитрофурантоину – 87,0%. Во всех странах уровень чувствительности *Escherichia coli* выше 90% оказался только к фосфомицину, мецилину и нитрофурантоину. В разных странах уровень чувствительности к препаратам существенно варьировал, за исключением фосфомицина, мецилина и нитрофурантоина [17].

Чувствительность штаммов *Escherichia coli*, выделенных от пациентов с неосложненной ИМП в России, составила к фосфомицину 98,9%; нитрофуран-



Таблица 2. Антимикробная терапия при остром неосложненном цистите (Российские национальные рекомендации, 2014) [20]

Антибиотик	Суточная доза	Продолжительность лечения
<i>Терапия первой линии</i>		
Фосфомицина трометамол	3 г	Однократно
Фуразидина калиевая соль с магния карбонатом основным	50–100 мг три раза в день	Пять – семь дней
Нитрофурантоин	100 мг три-четыре раза в день	Пять дней
<i>Альтернативная терапия</i>		
Норфлоксацин	400 мг два раза в день	Три дня
Офлоксацин	200 мг два раза в день	Три дня
Ципрофлоксацин	500 мг два раза в день	Три дня
Левифлоксацин	500 мг один раз в день	Три дня
Цефтибутен	400 мг один раз в день	Пять дней
Цефиксим	400 мг один раз в день	Пять дней
Цефуросим	250 мг два раза в день	Пять дней

тоину 94,7%; фуразидину калия 96,8%; ципрофлоксацину 90,0%; левофлоксацину 90,5%; цефиксиму 93,2%; ко-тримоксазолу 77,4% [18].

Антимикробная терапия

Согласно существующим сегодня рекомендациям по лечению инфекционных заболеваний, возбудитель должен быть идентифицирован, его профиль чувствительности к антибиотикам определен до начала терапии. По крайней мере эмпирическая терапия не должна начинаться до получения материала для бактериологического исследования. При лечении больных неосложненным циститом в большинстве случаев это правило игнорируется в основном по экономическим соображениям. По этой причине получение своевременных данных о профиле чувствительности уропатогенов у больных неосложненным циститом не всегда возможно и первоочередной задачей специалистов в этой области является создание и постоянное обновление терапевтических рекомендаций. Выбор антимикробных препаратов для лечения неосложненного цистита проводится с учетом имеющихся рекомендаций по лечению ИМП (рекомендации Европейского и Американского

обществ урологов, Американского общества по борьбе с инфекционными болезнями, Российские национальные рекомендации), в основу которых положены принципы доказательной медицины и результаты проведенных исследований (табл. 1, 2) [19, 20]. Американское общество по борьбе с инфекционными болезнями призывает избегать применения антимикробных препаратов при локальной резистентности к ним 20%, допуская, что врачи в амбулаторной практике могут не всегда следовать этим рекомендациям. Исследования продемонстрировали, что короткие курсы антимикробной терапии являются методом выбора по многим причинам: лучшая комплаентность, меньшее количество нежелательных и коллатеральных эффектов, меньшая стоимость, в то же время равная эффективность по сравнению со стандартной терапией. Вместе с тем не все антибиотики одинаково подходят для этого режима дозирования. В настоящее время доказанной эффективностью в лечении больных с инфекцией нижних мочевыводящих путей обладают несколько препаратов.

Фосфомицин

Фосфомицин – ингибитор синтеза клеточной стенки микро-

организмов, структурно не похожий на другие антибиотики, проявляющий активность в отношении многих уропатогенов. Биоэквивалентность препарата составляет около 40%, а период полувыведения – четыре часа. Применение препаратов 5-аминосалициловой кислоты и метоклопрамида может приводить к снижению концентрации фосфомицина в сыворотке крови и моче. Фосфомицин безопасен при беременности.

Для лечения неосложненной инфекции нижних мочевыводящих путей рекомендуется однократная доза фосфомицина 3 г. Изменять дозу при нарушении функции почек или печени не требуется.

Благодаря активной почечной экскреции создается высокая концентрация фосфомицина в моче, превышающая значения минимальной подавляющей концентрации для большинства уропатогенов [21]. Так, в первый день лечения концентрация фосфомицина в моче в 440 раз превышает значения минимальной подавляющей концентрации для *Escherichia coli*. Такая концентрация сохраняется в течение 80 часов. Больные должны быть предупреждены, что после однократного приема препарата

урология



симптомы регрессируют медленно в течение двух-трех дней и это не свидетельствует о неэффективности антибиотика.

Применение фосфомицина может сопровождаться развитием нежелательных явлений (тошноты, рвоты, диареи, головной и абдоминальной боли, вагинита). Однако при наблюдении более чем за 800 больными умеренные нежелательные явления были отмечены только в 6,1% случаев [22, 23].

Эффективность 3 г фосфомицина и других антибиотиков при неосложненном цистите сравнивалась в шести рандомизированных контролируемых исследованиях [24–28]. Так, однократная доза препарата была одинаково эффективной по сравнению с пятидневным курсом триметоприм/сульфаметоксазола при лечении неосложненной инфекции нижних мочевыводящих путей. Клиническая эффективность фосфомицина была сопоставима с семидневным курсом лечения нитрофурантоином, эрадикация возбудителя составила 78 и 86% в ранние сроки, а спустя четыре – шесть недель после окончания терапии – 96 и 91% соответственно [29]. По данным метаанализа, фосфомицина трометамол (3 г однократно) является адекватным выбором для лечения неосложненного цистита (уровень доказательности А1) и имеет минимальный уровень резистентности [30, 31].

Резистентность к фосфомицину наблюдается редко и обусловлена нарушением транспорта препарата в бактериальную клетку или энзиматической модификацией препарата. Уровень резистентности *Escherichia coli* к фосфомицину в мире на протяжении многих лет не превышает 1–4%. В исследовании, в котором участвовали 12 госпиталей Южной Кореи, была определена чувствительность к антибиотикам 346 штаммов *Escherichia coli*, выделенной из мочи амбулаторных пациентов. Чувствительность кишечной палочки к фосфомицину составила 100% (346/346), нитрофурантоину – 99,4% (344/346),

ципрофлоксацину – 78% (270/346) и триметоприм/сульфаметоксазолу – 70,8% (245/346) [32].

Во французском исследовании при лечении острого неосложненного цистита, вызванного в 71% случаев *Escherichia coli*, чувствительность возбудителя к нитрофурантоину составила 100%, фосфомицину – 99%, офлоксацину – 97%, пивмециллину – 87% и триметоприм/сульфаметоксазолу – 87% [33].

В ходе национального исследования CANWARD в Канаде с 2010 по 2013 г. из мочи было выделено 868 штаммов *Escherichia coli*. Согласно стандартам CLSI, концентрации фосфомицина, ингибирующие рост 50 и 90% микроорганизмов, составили ≤ 1 и 4 мкг/мл; 99,4% микроорганизмов были чувствительны к антибиотикам [34]. Фосфомицин был открыт в 1969 г., когда микроорганизмы еще не вырабатывали бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) или карбапенемазы. Десятилетия спустя обнаружение в клинической практике штаммов с множественной резистентностью или даже панрезистентных микроорганизмов стало привычным фактом, что ограничивает возможности лечения ряда тяжелых пациентов. Многие микроорганизмы, резистентные к другим антибиотикам, в том числе продуцирующая БЛРС *Escherichia coli*, сохраняют чувствительность к фосфомицину [23, 36]. Бактерицидное действие препарата проявляется на более раннем этапе синтеза микробной клеточной стенки по сравнению с бета-лактамами антибиотиками. В связи с этим сегодня не только по-прежнему широко применяется пероральная форма фосфомицина, но и возрос интерес к его парентеральному введению. Фосфомицин создает высокую концентрацию в моче и тканях, проникает в биопленки. *In vitro* препарат проявляет высокую активность против БЛРС-и карбапенемаза-продуцирующих *Enterobacteriaceae*; чувствительность к *Pseudomonas aeruginosa*

с множественной устойчивостью зависит от местных условий.

При тестировании 47 штаммов *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующих БЛРС (в 79% случаев *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* и/или СТХ-М бета-лактамазы), которые были выделены из нижних мочевыводящих путей у амбулаторных больных, была установлена резистентность около 90% микроорганизмов к триметоприм/сульфаметоксазолу и левофлоксацину и 40% – к карбапенемам. В то же время в 92% случаев наблюдалась чувствительность этих микроорганизмов к полимиксину В, в 87% – к тигециклину и в 79% – к фосфомицину [36].

Недавно опубликован результат успешного лечения фосфомицином и меропенемом сепсиса, вызванного *Morganella morganii*, продуцирующей металло-бета-лактамазу из Нью-Дели (blaNDM-1) и qnrD [37].

Имеются также данные о профилактическом применении двух доз фосфомицина по 3 г при биопсии простаты как альтернативе десяти дозам цiproфлоксацина по 500 мг [38]. Хорошая фармакокинетика фосфомицина в ткани предстательной железы и высокая чувствительность к нему микроорганизмов с множественной устойчивостью позволили специалистам из Японии в течение четырех недель вылечить пациента с абсцессом простаты [39].

Однако следует отметить, что исследований эффективности фосфомицина при лечении осложненной ИМП недостаточно и, по мнению ряда специалистов, необходимость проведения таковых в условиях растущей антибактериальной резистентности микроорганизмов очевидна [40].

Нитрофурантоин

Нитрофурантоин является неактивным антисептиком, который активизируется в моче микроорганизмами.

Микрористаллическая форма нитрофурантоина (Furadantin) быстро всасывается и вызывает



ет желудочно-кишечные расстройства, поэтому применяется редко. Макрокристаллический нитрофурантоин (Macrodantin) имеет более крупную молекулу, абсорбируется медленнее. Третья форма нитрофурантоина – моногидрат/макроталлы, или нитрофурантоин модифицированного высвобождения (Macrobid), состоит на 75% из нитрофурантоина моногидрата и на 25% из макрокристаллов, при этом в желудке формируется гелеобразный матрикс и высвобождение препарата происходит медленно. Биоэквивалентность увеличивается при приеме препарата с пищей. Благодаря быстрой почечной экскреции терапевтическая концентрация в крови редко достигает оптимальных значений, и в лечении пиелонефрита или простатита препарат не применяется. Клиренс препарата пропорционален клиренсу креатинина, поэтому при наличии почечной недостаточности необходима коррекция суточной дозы.

Сравнительные исследования эффективности нитрофурантоина показали, что трехдневный курс лечения ципрофлоксацином привел к более высокому уровню эрадикации микроорганизмов, чем при лечении нитрофурантоином, однако клиническая эффективность оказалась одинаковой [41]. Пятидневный курс лечения нитрофурантоином сопоставим по результатам с семидневным курсом лечения триметоприм/сульфаметоксазолом [42].

Уропатогены редко приобретают вновь резистентность к нитрофурантоину, поэтому препарат назначают в случаях вероятного риска наличия резистентной к другим антимикробным препаратам микрофлоры. Вместе с тем менее распространенные при инфекции нижних мочевыводящих путей *Proteus*, *Pseudomonas*, *Enterobacter* и *Klebsiella* обычно по своей природе к нитрофурантоину резистентны.

Наиболее часто наблюдаемые нежелательные явления при приеме препарата связаны с желудочно-

кишечным трактом: тошнота, рвота и диарея. Реже отмечается реакция гиперчувствительности: озноб, лихорадка, изменения клеточного состава крови и гепатит. Макрокристаллический нитрофурантоин переносится больными лучше. Антациды, содержащие магний, могут нарушать абсорбцию нитрофурантоина и снижать его концентрацию в моче. Имеются сообщения о развитии на фоне лечения антибиотиком невропатий и пульмонита. Хронические легочные реакции при приеме нитрофурантоина в Великобритании, Швеции и Голландии за последние 30 лет составили 2,0, 5,3 и 3,4%. Не рекомендуется назначать нитрофурантоин вместе с флуконазолом в связи с усилением токсического воздействия на печень и легкие [43]. Французским агентством по фармакологической безопасности медицинских средств (AFSAPPS) было рекомендовано отказаться от нитрофурантоина для длительной профилактики рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей из-за возможного развития нежелательных явлений со стороны печени и легких. Больные, принимающие этот препарат, должны находиться под наблюдением и быть информированы о возможных осложнениях [44].

В России широко используется фуразидина калиевая соль с магния бикарбонатом основным (Фурамаг), что обусловлено высокой чувствительностью основных уропатогенов к действующему веществу (*Escherichia coli* – 96,8%; *Enterococcus* spp. – 100%; *Staphylococcus* spp. – 100%) [18].

Триметоприм/сульфаметоксазол
Комбинированный препарат триметоприм/сульфаметоксазол вошел в клиническую практику в 1970-е гг. Обладает бактериостатическим эффектом, быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте, период полувыведения составляет около десяти часов, на 25–60% выводится с почками в течение первых 24 часов. Этот препарат традиционно ис-

пользуется в США в качестве терапии первой линии ИМП. За прошедшее время наметился существенный рост резистентности к данному препарату. В Европе резистентность *Escherichia coli* к триметоприм/сульфаметоксазолу при неосложненной ИМП достигает 33,8%. По данным исследования ДАРМИС, в России уровень резистентности *Escherichia coli* к триметоприм/сульфаметоксазолу превышает 20% [18]. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов и Российским национальным рекомендациям, триметоприм/сульфаметоксазол не рассматривается в качестве препарата первой линии в лечении неосложненного цистита [19, 20].

Фторхинолоны

Ципрофлоксацин и левофлоксацин широко (и часто необоснованно) применяются в лечении неосложненной ИМП. Бактерицидный эффект этих препаратов связан с воздействием на ДНК-гиразу и топоизомеразу IV. Фторхинолоны хорошо абсорбируются при пероральном приеме, имеют период полувыведения около четырех часов и являются время- и дозозависимыми препаратами. Прием фторхинолонов вызывает нежелательные явления в основном со стороны желудочно-кишечного тракта, их частота достигает 17%. Среди фторхинолонов ципрофлоксацин чаще других вызывает развитие колитов, обусловленных *Clostridium difficile*. Иногда отмечаются симптомы со стороны центральной нервной системы (умеренная головная боль, редко эпилептические припадки, особенно при применении вместе с нестероидными противовоспалительными средствами и теофиллином) и аллергические реакции (сыпь). Известны случаи разрыва сухожилий (чаще всего ахиллова) на фоне лечения фторхинолонами, частота этих осложнений составила 3,2 случая на 1000 больных, преимущественно среди пациентов старше 60 лет [45].

урология



Резистентность к фторхинолонам стремительно растет и зависит от частоты их применения. Уровень устойчивости к фторхинолонам в России превышает 15%, поэтому они не рекомендуются в качестве препаратов первой линии. Фторхинолоны как препараты с хорошим проникновением в ткани резервируются для лечения более серьезных инфекций паренхиматозных органов [20].

Несмотря на имеющиеся утвержденные рекомендации по лечению ИМП, проведенные в разных странах исследования свидетельствуют о неправильном назначении антибиотиков как в госпитальной, так и в амбулаторной практике [46]. Анализ 10 674 назначений антибиотиков по поводу бактериального цистита в Швейцарии (2006–2008) показал, что триметоприм/сульфаметоксазол принимали 22% больных, а в 78% случаев для лечения были выбраны хинолоны [47]. В Венгрии больным неосложненной ИМП наиболее часто назначают норфлоксацин (26%) и ципрофлоксацин (19%). Применение сульфаниламидов, нитрофуранов и фосфомицина составляет 15, 7 и 2% соответственно. Таким образом, приверженность национальным рекомендациям в Венгрии составляет 66% [48]. Несоответствие назначенной антибактериальной терапии (ошибки в выборе препарата, частоте и продолжительности его применения) существующим рекомендациям по лечению ИМП в некоторых регионах США достигает 33,96% и является субоптимальным [49].

Рутинное выполнение бактериологического исследования мочи после лечения при отсутствии симптомов не показано (уровень доказательности 2b, степень рекомендации В). У пациенток с сохраняющимися в конце лечения симптомами или при их появлении в течение последующих двух недель проводится бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности уропатогенов к антибиотикам [19].

Иногда при сохранении симптомов после проведенной антибактериальной терапии инфекция может отсутствовать и следует искать другие причины дизурии у пациентки, уточнять диагноз. Одной из причин в ряде случаев является хламидийный уретрит. Среди 280 женщин с дизурией и диагнозом ИМП в 20% случаев было проведено обследование и у 21% пациенток выявлена хламидийная инфекция. Известно, что рекомендованные для лечения неосложненной ИМП антибиотики не действуют на хламидии. С учетом сексуального анамнеза у молодых женщин с дизурией целесообразно исследовать соскобы из влагалища и первую порцию мочи на наличие *Chlamydia trachomatis* [50].

Лечение рецидивирующей ИМП

Несмотря на положительные результаты лечения ИМП (подтвержденные отрицательным результатом культурального исследования), вероятность развития повторного эпизода ИМП в течение шести месяцев составляет 25% и возрастает до 46% в первый год. Ранее рецидив ИМП нередко связывали с реинфицированием. Исследования последних десяти лет свидетельствуют, что в ряде случаев процесс обусловлен персистенцией микроорганизмов на уротелии (формирование внутриклеточных бактериальных сообществ) или наличием очагов инфекции, таких как камни, инородные тела, дивертикулы уретры, инфекция в верхних мочевыводящих путях. Внутриклеточные находящиеся в покое резервуары уропатогенной *Escherichia coli*, которые могут обсеменять слизистую мочевого пузыря в острую фазу ИМП, защищены от действия антибиотиков, и их эрадикация чрезвычайно трудна. Это становится потенциальной причиной рецидивирования инфекции нижних мочевыводящих путей [51].

Лечение рецидива неосложненной ИМП аналогично лечению острых эпизодов. При частых рецидивах с профилактической целью рекомендуют длительный

прием antimicrobных препаратов в низких дозах (три – шесть месяцев) [19]. Выбор препарата должен быть основан на результатах идентификации и чувствительности уропатогенов, вызывающих ИМП у данной пациентки, ее аллергического анамнеза и возможных коллатеральных эффектах препаратов. Исходя из этих принципов, необходимо обсуждение нескольких важных вопросов:

- пероральные фторхинолоны и цефалоспорины не рекомендуются для рутинного применения в связи с экологическими коллатеральными эффектами, за исключением особых клинических случаев;
- рост резистентности *Escherichia coli* к триметоприму заставляет сомневаться в том, что он может оставаться эффективным профилактическим препаратом;
- возможны редкие, но тяжелые нежелательные явления со стороны легких и печени при длительной профилактике нитрофурантоином [44].

Учитывая эффективность и хорошую переносимость фосфомицина, назначение 3 г препарата каждые десять дней в течение трех месяцев рекомендуется отечественными и зарубежными экспертами для профилактики рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей [19, 20].

При рецидивирующих ИМП доказана также эффективность длительного приема antimicrobных препаратов в субингибирующих дозах, несмотря на последующий (селекция резистентных штаммов уропатогенов, развитие нежелательных явлений, дисбиозов).

Альтернативные методы лечения и профилактики рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей

В связи с отсутствием новых антибиотиков и ростом резистентности уропатогенов в настоящее время очевидна необходимость их более рационального применения и поиска новых стратегий лечения ИМП.



Проведен ряд исследований эффективности различных препаратов для внутрипузырного введения, оказывающих протективное действие на уротелий и препятствующих адгезии уропатогенов. Изучается иммуноактивная профилактика. Представляют интерес возможности фитопрепаратов в лечении и профилактике рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей [52–54]. Продолжает изучаться эффективность пробиотиков в профилактике рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. Суспензии непатогенных штаммов *Lactobacillus*, *Bifidobacteria* или *Saccharomyces* вводят во влагалище для колонизации эпителия, предотвращения адгезии и вытеснения патогенных микроорганизмов [55]. Определенные перспективы для применения в качестве антимикробной терапии при рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей связывают с препаратами бактериофагов [56].

Альтернативным методом профилактики рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей является также назначение препаратов клюквы (действующее вещество – проантоцианидин А). Механизм действия заключается в подавлении синтеза

фимбрий, при длительном воздействии на *Escherichia coli* ее адгезивная способность снижается. Ежедневное потребление продуктов клюквы, содержащих не менее 36 мг проантоцианидина А, может быть рекомендовано для профилактики рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей [19, 20, 57].

Альтернативное лечение женщин в постклимактерическом периоде включает местную эстрогензаместительную терапию. Местное применение эстриола может привести к существенному снижению частоты возникновения ИМП и повышению уровня лактобактерий во влагалище, что способствует улучшению влагалищного биоценоза [58].

В Российских национальных рекомендациях отмечается, что женщинам, связывающим рецидив ИМП с половым контактом, показана посткоитальная антимикробная профилактика или лечение рецидивов ИМП полными курсовыми дозами антимикробных препаратов [20]. У пациенток с частыми посткоитальными циститами, наличием выраженных уретрогименальных спаек, гипермобильности или влагалищной эктопии дистального отдела уретры патогенетическое лечение, помимо посткоитальной антимикробной профилактики

(особенно в случаях ее невысокой эффективности), может включать оперативную коррекцию анатомических нарушений: транспозицию дистального отдела уретры, рассечение уретрогименальных спаек вне обострения хронического воспалительного процесса [59].

Заключение

В эру растущей резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам необходимо их осторожное и взвешенное применение с учетом возможных факторов риска развития резистентности. Следование клиническим рекомендациям по лечению ИМП будет способствовать более адекватному назначению антибиотиков. Предпочтение следует отдавать препаратам с меньшим потенциальным риском увеличения уровня резистентности. Фторхинолоны и антибиотики широкого спектра действия должны быть зарезервированы для терапии второй линии. Необходимо минимизировать профилактическое применение антибиотиков при рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей, устраняя имеющиеся у больных факторы риска развития рецидивов, и продолжать поиск альтернативных методов лечения и профилактики ИМП. 🌐

Урология

Литература

1. Stamm W.E., Norrby S.R. Urinary tract infections: disease panorama and challenges // J. Infect. Dis. 2001. Vol. 183. Suppl. 1. P. 1–4.
2. Dielubanza E.J., Schaeffer A.J. Urinary tract infections in women // Med. Clin. North Am. 2011. Vol. 95. № 1. P. 27–41.
3. Nicole L. Epidemiology of urinary tract infections // Infect. Med. 2001. Vol. 18. P. 153–162.
4. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs // Dis. Mon. 2003. Vol. 49. № 2. P. 53–70.
5. Hooton T.M. Recurrent urinary tract infection in women // Int. J. Antimicrob. Agents. 2001. Vol. 17. № 4. P. 259–268.
6. Ikäheimo R., Siitonen A., Heiskanen T. et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women // Clin. Infect. Dis. 1996. Vol. 22. № 1. P. 91–99.
7. Ciani O., Grassi D., Tarricone R. An economic perspective on urinary tract infection: the «costs of resignation» // Clin. Drug Investig. 2013. Vol. 33. № 4. P. 255–261.
8. Hooton T.M., Stamm W.E. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection // Infect. Dis. Clin. North Am. 1997. Vol. 11. № 3. P. 551–581.
9. Little P., Turner S., Rumsby K. et al. Validating the prediction of lower urinary tract infection in primary care: sensitivity and specificity of urinary dipsticks and clinical scores in women // Br. J. Gen. Pract. 2010. Vol. 60. № 576. P. 495–500.
10. Kunin C.M., White L.V., Hua T.H. A reassessment of the importance of «low-count» bacteriuria in young women with acute urinary symptoms // Ann. Intern. Med. 1993. Vol. 119. № 6. P. 454–460.
11. Hooton T.M., Stapleton A.E., Roberts P.L. et al. Perineal anatomy and urine-voiding characteristics of young women with and without recurrent urinary tract infections // Clin. Infect. Dis. 1999. Vol. 29. № 6. P. 1600–1601.



12. Szucs K., O'Neil K.M., Faden H. Urinary findings in asymptomatic subjects with spina bifida treated with intermittent catheterization // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2001. Vol. 20. № 6. P. 638–639.
13. Raz R., Gennesin Y., Wasser J. et al. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women // *Clin. Infect. Dis.* 2000. Vol. 30. № 1. P. 152–156.
14. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Косова И.В. Рецидивирующие инфекции мочевых путей. Алгоритм диагностики и лечения. М.: МИА, 2008.
15. Scholes D., Hooton T.M., Roberts P.L. et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women // *J. Infect. Dis.* 2000. Vol. 182. № 4. P. 1177–1182.
16. Ragnarsdóttir B., Jönsson K., Urbano A. et al. Toll-like receptor 4 promoter polymorphisms: common TLR4 variants may protect against severe urinary tract infection // *PLoS One.* 2010. Vol. 5. № 5. P. e10734.
17. Naber K.G., Schito G., Botto H. et al. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy // *Eur. Urol.* 2008. Vol. 54. № 5. P. 1164–1175.
18. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования ДАРМИС (2010–2011) // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2012. № 14. С. 280–302.
19. Grabe M., Bartoletti R., Bjerklund-Johansen T.E. et al. Guidelines on urological infections. EAU, 2014 // www.uroweb.org/gls/pdf/19%20Urological%20infections_LR.pdf.
20. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации. М., 2014.
21. Deck D., Winston L. Beta-lactam and other cell wall- and membrane-active antibiotics // *Basic and clinical pharmacology* / ed. by B. Katzung, S. Masters, A. Trevor. 12th ed. New York: McGraw-Hill, 2012.
22. Michalopoulos A.S., Livaditis I.G., Gougoutas V. The revival of fosfomycin // *Int. J. Infect. Dis.* 2011. Vol. 15. № 11. P. 732–739.
23. Naber K.G. Fosfomycin trometamol in treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in adult women – an overview // *Infection.* 1992. Vol. 20. Suppl. 4. P. 310–312.
24. Van Pienbroek E., Hermans J., Kaptein A.A. et al. Fosfomycin trometamol in a single dose versus seven days nitrofurantoin in the treatment of acute uncomplicated urinary tract infections in women // *Pharm. World Sci.* 1993. Vol. 15. № 6. P. 257–262.
25. Boerema J.B., Willems F.T. Fosfomycin trometamol in a single dose versus norfloxacin for seven days in the treatment of uncomplicated urinary infections in general practice // *Infection.* 1990. Vol. 18. Suppl. 2. P. 80–88.
26. Elhanan G., Tabenkin H., Yahalom R. et al. Single-dose fosfomycin trometamol versus 5-day cephalixin regimen for treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1994. Vol. 38. № 11. P. 2612–2614.
27. Minassian M.A., Lewis D.A., Chattopadhyay D. et al. A comparison between single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 1998. Vol. 10. № 1. P. 39–47.
28. Ceran N., Mert D., Kocdogan F.Y. et al. A randomized comparative study of single-dose fosfomycin and 5-day ciprofloxacin in female patients with uncomplicated lower urinary tract infections // *J. Infect. Chemother.* 2010. Vol. 16. № 6. P. 424–430.
29. Stein G.E. Comparison of single-dose fosfomycin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection // *Clin. Ther.* 1999. Vol. 21. № 11. P. 1864–1872.
30. Falagas M.E., Vouloumanou E.K., Togiias A.G. et al. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Antimicrob. Chemother.* 2010. Vol. 65. № 9. P. 1862–1877.
31. Grigoryan L., Trautner B.W., Gupta K. Diagnosis and management of urinary tract infections in the outpatient setting: a review // *JAMA.* 2014. Vol. 312. № 16. P. 1677–1684.
32. Seo M.R., Kim S.J., Kim Y. et al. Susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infection to fosfomycin, nitrofurantoin, and temocillin in Korea // *J. Korean Med. Sci.* 2014. Vol. 29. № 8. P. 1178–1181.
33. Etienne M., Lefebvre E., Frebourg N. et al. Antibiotic treatment of acute uncomplicated cystitis based on rapid urine test and local epidemiology: lessons from a primary care series // *BMC Infect. Dis.* 2014. Vol. 14. P. 137.
34. Karlowsky J.A., Denisuik A.J., Lagacé-Wiens P.R. et al. In vitro activity of fosfomycin against *Escherichia coli* isolated from patients with urinary tract infections in Canada as part of the CANWARD surveillance study // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014. Vol. 58. № 2. P. 1252–1256.
35. 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.
36. Kopacz J., Mariano N., Colon-Urban R. et al. Identification of extended-spectrum- β -lactamase-positive *Klebsiella pneumoniae* urinary tract isolates harboring KPC and CTX-M β -lactamases in nonhospitalized patients // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013. Vol. 57. № 10. P. 5166–5169.
37. Seija V., Medina Presentado J.C., Bado I. et al. Sepsis caused by New Delhi metallo- β -lactamase (blaNDM-1) and qnrD-producing *Morganella morganii*, treated successfully with fosfomycin and meropenem: case report and literature review // *Int. J. Infect. Dis.* 2015. Vol. 30. P. 20–26.
38. Lista F., Redondo C., Meilán E. et al. Efficacy and safety of fosfomycin-trometamol in the prophylaxis for transrectal prostate biopsy. Prospective randomized comparison with ciprofloxacin // *Actas Urol. Esp.* 2014. Vol. 38. № 6. P. 391–396.
39. Hagiya H., Ninagawa M., Hasegawa K. et al. Fosfomycin for the treatment of prostate infection // *Intern. Med.* 2014. Vol. 53. № 22. P. 2643–2646.

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



000 «Замбон Фарма»

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

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.



40. Reffert J.L., Smith W.J. Fosfomycin for the treatment of resistant gram-negative bacterial infections. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists // *Pharmacotherapy*. 2014. Vol. 34. № 8. P. 845–857.
41. Iravani A., Klimberg I., Briefer C. et al. A trial comparing low-dose, short-course ciprofloxacin and standard 7 day therapy with co-trimoxazole or nitrofurantoin in the treatment of uncomplicated urinary tract infection // *J. Antimicrob. Chemother.* 1999. Vol. 43. Suppl. A. P. 67–75.
42. Gupta K., Hooton T.M., Roberts P.L. et al. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women // *Arch. Intern. Med.* 2007. Vol. 167. № 20. P. 2207–2212.
43. Penn R.G., Griffin J.P. Adverse reactions to nitrofurantoin in the United Kingdom, Sweden, and Holland // *Br. Med. (J. Clin. Res. Ed.)*. 1982. Vol. 284. № 6327. P. 1440–1442.
44. Restriction d'utilisation de la nitrofurantoïne en raison d'un risque de survenue d'effets indésirables graves hépatiques et pulmonaires / AFSSAPS, 2012 // www.mgform.org/documents/AFSSAPS/nitrofurantoine.pdf.
45. Van der Linden P.D., Sturkenboom M.C., Herings R.M. et al. Fluoroquinolones and risk of Achilles tendon disorders: case-control study // *BMJ*. 2002. Vol. 324. № 7349. P. 1306–1307.
46. Grover M.L., Bracamonte J.D., Kanodia A.K. et al. Assessing adherence to evidence-based guidelines for the diagnosis and management of uncomplicated urinary tract infection // *Mayo Clin. Proc.* 2007. Vol. 82. № 2. P. 181–185.
47. Stuck A., Täuber M.G., Schabel M. et al. Determinants of quinolone versus trimethoprim-sulfamethoxazole use for outpatient urinary tract infection // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012. Vol. 56. № 3. P. 1359–1363.
48. Juhász Z., Benkő R., Matuz M. Treatment practice of acute cystitis on the basis of national prescription data // *Orv. Hetil.* 2014. Vol. 155. № 15. P. 590–596.
49. Kim M., Lloyd A., Condren M. et al. Beyond antibiotic selection: concordance with the IDSA guidelines for uncomplicated urinary tract infections // www.link.springer.com/article/10.1007%2Fs15010-014-0659-4.
50. Wilbanks M.D., Galbraith J.W., Geisler W.M. Dysuria in the emergency department: missed diagnosis of Chlamydia trachomatis // *West J. Emerg. Med.* 2014. Vol. 15. № 2. P. 227–230.
51. Hannan T.J., Totsika M., Mansfield K.J. et al. Host-pathogen checkpoints and population bottlenecks in persistent and intracellular uropathogenic Escherichia coli bladder infection // *FEMS Microbiol. Rev.* 2012. Vol. 36. № 3. P. 616–648.
52. Damiano R., Quarto G., Bava I. et al. Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: a placebo-controlled randomised trial // *Eur. Urol.* 2011. Vol. 59. № 4. P. 645–651.
53. Naber K.G., Cho Y.H., Matsumoto T. et al. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2009. Vol. 33. № 2. P. 111–119.
54. Naber K.G. Efficacy and safety of the phytotherapeutic drug Canephron® N in prevention and treatment of urogenital and gestational disease: review of clinical experience in Eastern Europe and Central Asia // *Res. Rep. Urol.* 2013. Vol. 5. P. 39–46.
55. Stapleton A.E., Au-Yeung M., Hooton T.M. et al. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a Lactobacillus crispatus probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection // *Clin. Infect. Dis.* 2011. Vol. 52. № 10. P. 1212–1217.
56. Sillankorva S., Oliveira D., Moura A. et al. Efficacy of a broad host range lytic bacteriophage against E. coli adhered to urothelium // *Curr. Microbiol.* 2011. Vol. 62. № 4. P. 1128–1132.
57. Vasileiou I., Katsargyris A., Theocharis S. et al. Current clinical status on the preventive effects of cranberry consumption against urinary tract infections // *Nutr. Res.* 2013. Vol. 33. № 8. P. 595–607.
58. Perrotta C., Aznar M., Mejia R. et al. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008. Vol. 16. № 2. CD005131.
59. Gvozdev M., Loran O., Gumin L. et al. Transposition of the distal urethra in surgical treatment of recurrent lower urinary tract infection in women // *Urologiia.* 2000. Vol. 3. P. 24–27.

Features of Treatment and Prevention of Uncomplicated Infection of the Lower Urinary Tract Infection in Women

A.V. Zaytsev

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

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

The paper is dedicated to the features of diagnostics, treatment and prevention of uncomplicated lower urinary tract infection in women. Increasing resistance of uropathogens to existing antibiotics requires constant bacteriological monitoring, optimization of antimicrobial therapy and prophylaxis of urinary tract infections. Drugs with evidence-based efficacy having lower risk of collateral tissue damage should be used in treatment. Apart from antibiotics, alternative methods must be considered for use to prevent relapses of the urinary tract infections.

Key words: cystitis, urinary tract infection, antibacterial therapy, resistance, phosphomycin

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ
«РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО»
под эгидой МЕЖДУНАРОДНОГО ОБЩЕСТВА НЕФРОЛОГОВ,
в рамках программы Global Outreach



Научно-практическая конференция, посвященная Всемирному дню почки – 2015

Всемирный день почки отмечается по инициативе
Международного общества нефрологов с 2006 г.
Целью мероприятий, посвященных Всемирному дню почки,
является повышение осведомленности общественности
о проблемах, связанных с почечными заболеваниями.

Заболевания почек широко распространены, опасны для здоровья, но с ними можно успешно бороться. Это главное, о чем напоминает Всемирный день почки. Всемирный день почки – 2015 посвящен проблеме заболеваний почек в неблагополучных регионах и будет проходить под лозунгом «Здоровые почки для всех!»

В программе научно-практической конференции, проводимой Российским диализным обществом, – выступления ведущих российских нефрологов, касающиеся выявления, предупреждения и лечения заболеваний почек, а также лекция профессора Роджера Леви (Бразилия), посвященная проблеме беременности у женщин с заболеваниями почек.

20 марта 2015 г.

Место проведения:

гостиница «Холидей Инн Москва Сокольники»

Контакты:

**Российское диализное общество
123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3
Тел./факс: 8 (499) 196-1011
e-mail: rosdialysis@mail.ru, сайт: www.nephro.ru**



Хламидийная инфекция у мужчин – недооцененная угроза

И.С. Палагин, И.А. Эйдельштейн, А.В. Голуб

Адрес для переписки: Алексей Викторович Голуб, alex.golub@antibiotic.ru

В статье приведены данные по заболеваемости хламидийной инфекцией. Отмечается, что урогенитальный хламидиоз у мужчин вследствие возможного бессимптомного течения заболевания и развития необратимых последствий, влияющих на фертильность, представляет серьезную проблему. Подчеркивается необходимость ранней точной диагностики заболевания и безотлагательного начала эффективного антибактериального лечения до развития необратимых изменений в тканях мужской половой системы. Предложен выбор антимикробных препаратов с учетом принципов рационального использования антибиотиков.

Ключевые слова: хламидийная инфекция, антимикробная терапия, макролиды, рокситромицин

Введение

Ежегодно в мире регистрируется до 100 млн случаев хламидийной инфекции урогенитальной локализации. В литературе широко освещена проблема негативных последствий хламидиоза и его осложнений для женского репродуктивного здоровья, однако наблюдается относительный дефицит информации о влиянии патогена на мужскую фертильность. Последнее частично обусловлено бессимптомным течением болезни примерно у половины мужчин на фоне особенностей парадоксального иммунного ответа и потенцирования хронического воспаления, что ведет к пролиферации клеток, перестройке тканей, рубцеванию и аутоиммунно-

му ответу у предрасположенных индивидуумов [1, 2]. В этой связи представляются крайне важными ранняя точная диагностика заболевания и безотлагательное начало эффективного антибактериального лечения до развития необратимых изменений в тканях мужской половой системы.

Характеристика возбудителя

Хламидии – уникальный облигатный внутриклеточный грамотрицательный бактериальный патоген, способный вызывать заболевания у человека и животных. Из 19 известных серотипов *Chlamydia trachomatis* восемь могут поражать урогенитальный тракт, другие являются причиной трахомы, венерической лимфо-

гранулемы, инфекций лимфатической системы [3, 4].

Бактерия характеризуется наличием бифазного жизненного цикла в виде внеклеточных элементарных телец и ретикулярных телец с внутриклеточной локализацией. Заражение происходит при контакте элементарных телец с эпителием урогенитального тракта, после чего наблюдаются процесс эндоцитоза (проникновения внутрь клетки) и трансформация метаболически неактивных элементарных телец в более крупные и метаболически активные ретикулярные тельца, способные размножаться. По завершении жизненного цикла хламидии вновь трансформируются в элементарные тельца, которые, разрушая мембрану, выходят наружу (экзоцитоз) и инфицируют соседние интактные клетки, распространяя инфекционный процесс. Важнейшим звеном патогенеза является внутриклеточная локализация возбудителя, которая препятствует развитию нормального иммунного ответа и эрадикации, способствуя персистенции инфекции [5].

Эпидемиология и социальное значение хламидийной инфекции

В среднем в 25–50% случаев хламидийная инфекция протекает бессимптомно. Тем не менее клиническая картина инфекции



у женщин помимо цервицита может включать проявления уретрита, бартолинита и поражения верхних отделов генитального тракта (эндометрит, сальпингоофорит), а также реактивного артрита. Известны последствия нелеченой инфекции для репродуктивной функции: бесплодие, эктопическая беременность, невынашивание и осложнения беременности (преждевременные роды, низкая масса плода и высокая неонатальная смертность, послеродовый эндометрит) [6–10]. На этом более чем серьезном фоне складывается ситуация недостаточно серьезного отношения к последствиям хламидийного поражения мужских половых органов. На сегодняшний момент несомненным является этиологическое значение хламидий для уретрита, эпидидимита и орхоэпидидимита. Не исключена также роль патогена в возникновении простатита и везикулита [11–13].

Chlamydia trachomatis у мужчин является самой частой причиной уретритов вообще и самой частой причиной так называемых негонококковых уретритов в частности. По одним данным, хламидии в среднем выделяют в 30% случаев всех уретритов и более чем в 42% случаев негонококковых уретритов [14]. По другим данным, у четверти пациентов с негонококковыми уретритами заболевание протекает бессимптомно, а хламидии обнаруживают примерно в половине всех случаев уретритов с клиническими проявлениями и без таковых [15–18]. У 70% мужчин заболевание сопровождается выделениями из уретры и раздражением ее наружного отверстия, дизурией, симптомами эпидидимита, орхита или простатита, что обычно наблюдается через одну – три недели после инфицирования [19].

Среди 150 млн мужчин США ежегодно регистрируется до 600 тыс. случаев эпидидимита, к основным симптомам которого относятся боль, отек мошонки, изменение структуры придатка

яичка, лихорадка, расстройства мочеиспускания, выделения из уретры [12, 20]. В прогрессирующее инфекционное воспаление может быть вовлечено и яичко, в результате чего развивается орхоэпидидимит. У мужчин в возрасте от 14 до 35 лет основным этиологическим агентом в таких случаях являются возбудители, передаваемые половым путем (наиболее часто гонококки и хламидии). В результате перенесенного заболевания уменьшается количество сперматозоидов в семенной жидкости, снижается их подвижность, что и приводит в большинстве случаев к мужскому бесплодию [21–23]. Помимо орхита и эпидидимита к осложнениям негонококкового уретрита относят синдром Рейтера (реактивный артрит и конъюнктивит) и поражения аноректальной области.

Степень влияния хламидийной инфекции на мужскую фертильность еще окончательно не определена, однако ряд весьма доказательных экспериментальных и клинических данных все-таки свидетельствуют о ее отрицательной роли. Например, исследования с использованием электронной микроскопии продемонстрировали возможности взаимодействия хламидий со сперматозоидами [24, 25]. Более того, элементарные тельца хламидий могут вести к апоптозу мужских половых клеток [26]. Множество исследований выявили корреляцию между хламидийной инфекцией и количественными и качественными характеристиками спермы [27–29]. Наконец, клинические наблюдения также свидетельствуют о взаимосвязи патогена с мужским бесплодием [30–33]. Перспективным считается направление раскрытия аутоиммунных механизмов в нарушении фертильности вследствие перенесенного инфекционного заболевания [1].

Принимая во внимание не только сиюминутную необходимость лечения острого негонококкового уретрита, но и серьезные социаль-

ные последствия хламидийной инфекции, особую актуальность представляют своевременная диагностика и адекватный выбор antimicrobial препарата с учетом принципов рационального использования антибиотиков.

Диагностика

Диагноз устанавливается на основании клинической картины и обнаружения возбудителя в результате лабораторных исследований клинического материала. Молекулярно-биологическое исследование направлено на выявление нуклеиновых кислот *Chlamydia trachomatis* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). В настоящее время широко используется ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Данный вид исследования имеет самую высокую чувствительность и специфичность, позволяя обнаружить возбудителя в концентрациях много меньших, чем предел обнаружения хламидий другими лабораторными методами, включая прямую иммунофлуоресценцию или культуральный метод. Чувствительность и специфичность исследования составляют 95–98% и 99–100% соответственно. ПЦР может быть использована для определения генетического материала хламидий в любом клиническом образце, в том числе полученном неинвазивным способом (первая порция мочи). Отличительная особенность ПЦР-РВ – возможность одновременной диагностики нескольких этиологически значимых возбудителей, что особенно актуально для пациентов с подозрением на инфекции, передаваемые половым путем.

Культуральный метод признан золотым стандартом по специфичности (100%), однако вследствие низкой чувствительности (40–60%), трудоемкости, длительности и дороговизны процесса культивирования хламидий использование его в рутинной практике имеет существенные ограничения. Прямая иммунофлуоресценция отличается высокой

урология



Таблица. Режимы антимикробной терапии хламидийной инфекции

Препарат	Доза, кратность приема и длительность терапии
Доксициклин	100 мг два раза в сутки внутрь семь дней
Эритромицин	500 мг четыре раза в сутки внутрь семь дней или 250 мг четыре раза в сутки 14 дней
Азитромицин	1000 мг однократно внутрь
Джозамицин	500 мг три раза в сутки внутрь семь дней
Кларитромицин	250 мг два раза в сутки внутрь семь дней
Рокситромицин	150 мг два раза в сутки внутрь семь дней или 300 мг один раз в сутки семь дней
Левифлоксацин	500 мг один раз в сутки внутрь семь дней
Моксифлоксацин	400 мг один раз в сутки внутрь семь дней

степень субъективности оценки результатов и низкой воспроизводимостью, а серологические методы, основанные на определении антихламидийных антител в сыворотке крови, для диагностики локализованной хламидийной инфекции не применяются. В этой связи в учреждениях практического здравоохранения следует отдавать предпочтение современному молекулярному методу диагностики [34].

Для получения наиболее достоверных результатов лабораторных исследований необходимо соблюдение для пациента следующих условий:

- не применять системные или местные антимикробные препараты в течение семи-восьми суток до обследования;
- воздерживаться от мочеиспускания не менее двух часов до обследования;
- воздерживаться от незащищенных половых контактов в течение суток до обследования.

Кроме того, клинический материал должен быть получен с учетом субъективных и объективных проявлений заболевания (материал из локуса, где имеются клинические проявления болезни).

Лечение

Терапия хламидийной инфекции преследует такие цели, как элиминация возбудителя, разрешение клинических проявлений болезни, предупреждение развития осложнений и распространения ин-

фекции. В лечении хламидийной инфекции традиционно используются препараты различных фармакологических групп: макролиды, тетрациклины и фторхинолоны (таблица). Определение чувствительности хламидий к антимикробному препарату в рутинной практике не проводится, поскольку стандартизированные методы тестирования антибиотикорезистентности к настоящему времени не разработаны. Кроме того, высокая клиническая эффективность антибиотиков не всегда коррелирует с показателями активности препаратов *in vitro* [34, 35].

Пациенту следует разъяснить необходимость обследования его половых партнеров на хламидийную инфекцию и другие инфекции, передаваемые половым путем. Необходимо убедить его использовать барьерные средства контрацепции при половых контактах до полного излечения. Установление клинико-микробиологических критериев излеченности проводится через три-четыре недели после окончания терапии хламидийной инфекции.

Исторически в антимикробной терапии негенококковых уретритов первыми стали применяться эритромицин и доксициклин. Современные макролиды (азитро-, кларитро-, рокситромицин) с лучшими фармакокинетическими характеристиками и более выгодным профилем безопасности наряду с доступными «новыми» фторхинолонами (лево- и мокси-

флоксацином) пополнили арсенал препаратов, расширив возможности врача-уролога и дерматовенеролога в лечении хламидиоза. В различных исследованиях была установлена высокая эффективность макролидов в лечении хламидийной инфекции и сравнимая микробиологическая и клиническая эффективность различных режимов антибактериальной терапии [36, 37].

Так, была показана сравнимо высокая (90%) клиническая эффективность двух режимов применения рокситромицина (300 мг/сут в один или два приема в течение семи дней) в терапии негенококковых уретритов. Этиологические агенты уретритов в каждой группе были представлены *Chlamydia trachomatis* и *Ureaplasma urealyticum* в пропорциях, немногим больших в пользу хламидий. При оценке групп только с хламидийным уретритом эффективность рокситромицина была еще выше и достигла 92% [38]. Результаты, демонстрирующие эффективность повышающего комплаентность терапии режима однократного приема препарата, были подтверждены и другими авторами [39].

Еще одно сравнительное исследование показало равную клиническую и микробиологическую эффективность рокситромицина и доксициклина в терапии генитального хламидиоза и негенококковых уретритов. Сразу по окончании лечения эрадикация



возбудителя в группе рокситромицина была отмечена в 92,7% случаев, а клиническое выздоровление – в 83,1%. Через 11 дней после окончания лечения указанные показатели составили 91,8 и 80,5% соответственно. При этом исследователи отметили достоверно лучшую переносимость рокситромицина в сравнении с доксициклином (разница в частоте нежелательных лекарственных явлений 16%, $p = 0,0032$) [40].

В недавно проведенном отечественными авторами исследовании рокситромицина у пациентов с хламидийной и уреоплазменной инфекциями была продемонстрирована высокая эффективность (93,4 и 100% для каждого возбудителя соответственно) и безопасность препарата (ни у одного из 54 пациентов, включенных в анализ, не наблюдалось нежелатель-

ных лекарственных явлений в течение десяти дней лечения) [41].

Заключение

Хламидийная инфекция у мужчин – актуальная проблема не только по причине дальнейшего распространения инфекции вследствие возможного бессимптомного течения заболевания и проблем, связанных с возможными неудобствами, сопровождающимися уретрит, но и в связи с нарушением фертильности, что с социальной точки зрения не менее важно, чем репродуктивное здоровье женщин. Именно поэтому оперативная достоверная неинвазивная диагностика с использованием молекулярных методов определения генетического материала (ПЦР-РВ) хламидий в клиническом образце (моча, отделяемое из уретры) – это условие своевременного начала

лечения заболевания до развития осложнений и необратимых последствий, влияющих на фертильность.

Современные схемы лечения хламидиоза предполагают использование широкого круга антимикробных препаратов из группы макролидов, тетрациклинов и фторхинолонов со сравнимо высокой эффективностью и безопасностью. Среди факторов, определяющих рациональный выбор терапии в каждом конкретном случае, следует отметить доступность того или иного антибиотика на рынке, репутацию производителя недорогих, но качественных генерических препаратов, индивидуальные особенности переносимости, характеристики, влияющие на комплаентность (например, возможность приема один раз в сутки для современных макролидов). ☺

Урология

Литература

1. Redgrove K.A., McLaughlin E.A. The role of the immune response in Chlamydia trachomatis infection of the male genital tract: a double-edged sword // *Front. Immunol.* 2014. Vol. 5. P. 534.
2. Mackern-Oberti J.P., Motrich R.D., Breser M.L. et al. Chlamydia trachomatis infection of the male genital tract: an update // *J. Reprod. Immunol.* 2013. Vol. 100. № 1. P. 37–53.
3. Nunes A., Gomes J.P. Evolution, phylogeny, and molecular epidemiology of Chlamydia // *Infect. Genet. Evol.* 2014. Vol. 23. P. 49–64.
4. Baud D., Regan L., Greub G. Emerging role of Chlamydia and Chlamydia-like organisms in adverse pregnancy outcomes // *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2008. Vol. 21. № 1. P. 70–76.
5. Abdelrahman Y.M., Belland R.J. The chlamydial developmental cycle // *FEMS Microbiol. Rev.* 2005. Vol. 29. № 5. P. 949–959.
6. Weström L., Joesoef R., Reynolds G. et al. Pelvic inflammatory disease and fertility. A cohort study of 1,844 women with laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopic results // *Sex. Transm. Dis.* 1992. Vol. 19. № 4. P. 185–192.
7. Karaer A., Mert I., Cavkaytar S. et al. Serological investigation of the role of selected sexually transmitted infections in the aetiology of ectopic pregnancy // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2013. Vol. 18. № 1. P. 68–74.
8. Kavanagh K., Wallace L.A., Robertson C. et al. Estimation of the risk of tubal factor infertility associated with genital chlamydial infection in women: a statistical modelling study // *Int. J. Epidemiol.* 2013. Vol. 42. № 2. P. 493–503.
9. Andrews W.W., Goldenberg R.L., Mercer B. et al. The preterm prediction study: association of second-trimester genital chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 183. № 3. P. 662–668.
10. Mårdh P.A. Influence of infection with Chlamydia trachomatis on pregnancy outcome, infant health and life-long sequelae in infected offspring // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2002. Vol. 16. № 6. P. 847–864.
11. Wagenlehner F.M., Weidner W., Naber K.G. Chlamydial infections in urology // *World J. Urol.* 2006. Vol. 24. № 1. P. 4–12.
12. Trojjan T.H., Lishnak T.S., Heiman D. Epididymitis and orchitis: an overview // *Am. Fam. Physician.* 2009. Vol. 79. № 7. P. 583–587.
13. Krieger J.N. The problem with prostatitis. What do we know? What do we need to know? // *J. Urol.* 2004. Vol. 172. № 2. P. 432–433.
14. Gillespie C.W., Manhart L.E., Lowens M.S. et al. Asymptomatic urethritis is common and is associated with characteristics that suggest sexually transmitted etiology // *Sex. Transm. Dis.* 2013. Vol. 40. № 3. P. 271–274.
15. Wiggins R.C., Holmes C.H., Andersson M. et al. Quantifying leukocytes in first catch urine provides new insights into our understanding of symptomatic and asymptomatic urethritis // *Int. J. STD AIDS.* 2006. Vol. 17. № 5. P. 289–295.
16. Stamm W.E., Batteiger B.E., McCormack W.M. et al. A randomized, double-blind study comparing single-dose rifalazil with single-dose azithromycin for the empirical treatment of nongonococcal urethritis in men // *Sex. Transm. Dis.* 2007. Vol. 34. № 8. P. 545–552.
17. Tait I.A., Hart C.A. Chlamydia trachomatis in non-gonococcal urethritis patients and their heterosexual partners:



- routine testing by polymerase chain reaction // *Sex. Transm. Infect.* 2002. Vol. 78. № 4. P. 286–288.
18. Takahashi S., Takeyama K., Kunishima Y. *et al.* Analysis of clinical manifestations of male patients with urethritis // *J. Infect. Chemother.* 2006. Vol. 12. № 5. P. 283–286.
 19. Schneede P., Tenke P., Hofstetter A.G. Sexually transmitted diseases (STDs) – a synoptic overview for urologists // *Eur. Urol.* 2003. Vol. 44. № 1. P. 1–7.
 20. Hedger M.P. Immunophysiology and pathology of inflammation in the testis and epididymis // *J. Androl.* 2011. Vol. 32. № 6. P. 625–640.
 21. Manavi K., Turner K., Scott G.R. *et al.* Audit on the management of epididymo-orchitis by the Department of Urology in Edinburgh // *Int. J. STD AIDS.* 2005. Vol. 16. № 5. P. 386–387.
 22. Weidner W., Krause W., Ludwig M. Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis // *Hum. Reprod. Update.* 1999. Vol. 5. № 5. P. 421–432.
 23. Ness R.B., Markovic N., Carlson C.L. *et al.* Do men become infertile after having sexually transmitted urethritis? An epidemiologic examination // *Fertil. Steril.* 1997. Vol. 68. № 2. P. 205–213.
 24. Villegas H., Piñon M., Shor V. *et al.* Electron microscopy of Chlamydia trachomatis infection of the male genital tract // *Arch. Androl.* 1991. Vol. 27. № 2. P. 117–126.
 25. Erbenji T. Ultrastructural observations on the entry of Chlamydia trachomatis into human spermatozoa // *Hum. Reprod.* 1993. Vol. 8. № 3. P. 416–421.
 26. Satta A., Stivala A., Garozzo A. *et al.* Experimental Chlamydia trachomatis infection causes apoptosis in human sperm // *Hum. Reprod.* 2006. Vol. 21. № 1. P. 134–137.
 27. Jakiel G., Robak-Cholubek D., Wieczorek P. *et al.* Evaluation of some parameters of human semen with positive chlamydial reaction // *Ann. Univ. Mariae Curie Sklodowska Med.* 2004. Vol. 59. № 2. P. 61–64.
 28. Bezold G., Politch J.A., Kiviat N.B. *et al.* Prevalence of sexually transmissible pathogens in semen from asymptomatic male infertility patients with and without leukocytospermia // *Fertil. Steril.* 2007. Vol. 87. № 5. P. 1087–1097.
 29. Gallegos G., Ramos B., Santiso R. *et al.* Sperm DNA fragmentation in infertile men with genitourinary infection by Chlamydia trachomatis and Mycoplasma // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 90. № 2. P. 328–334.
 30. Gonzales G.F., Munoz G., Sanchez R. *et al.* Update on the impact of Chlamydia trachomatis infection on male fertility // *Andrologia.* 2004. Vol. 36. № 1. P. 1–23.
 31. Paavonen J., Eggert-Kruse W. Chlamydia trachomatis: impact on human reproduction // *Hum. Reprod. Update.* 1999. Vol. 5. № 5. P. 433–447.
 32. Cunningham K.A., Beagley K.W. Male genital tract chlamydial infection: implications for pathology and infertility // *Biol. Reprod.* 2008. Vol. 79. № 2. P. 180–189.
 33. Mosli H.A., Gazzaz F.S., Farsi H.M. *et al.* Genital infection in males with idiopathic infertility // *Ann. Saudi Med.* 1996. Vol. 16. № 1. P. 42–46.
 34. Национальный стандарт «Хламидийная инфекция. Неосложненная форма» (проект) // *Врач.* 2008. Спецвыпуск. С. 5–26.
 35. Козлов П.С., Дехнич А.В. Справочник по антимикробной терапии. Смоленск: МАКМАХ, 2013.
 36. Choroszy-Krol I., Ruczkowska J. Roxithromycin (Rulid) in the treatment of chlamydial urethritis in men // *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins.* Lisbon, 1996. Abstr. 2.25.
 37. Negostani N., d'Antuono A. Efficacy of roxithromycin vs minocycline in the treatment of non gonococcal urethritis: clinical and microbiological aspects // *The 16th Congress of Chemotherapy.* Jerusalem, 1989. Abstr. 252.
 38. Van der Willigen A.H., Tjiam K.H., Wagenvoort J.H. *et al.* Evaluation of roxithromycin in the treatment of non-gonococcal urethritis in males // *Eur. J. Clin. Microbiol.* 1986. Vol. 5. № 6. P. 612–614.
 39. Bircher A.J., Gelzer D., Rufli T. Roxithromycin in the treatment of non-gonococcal urethritis. A double blind comparison of two treatment regimens // *The 16th Congress of Chemotherapy.* Jerusalem, 1989. Abstr. 226.
 40. Lidbrink P., Bygdeman S., Emtestam L. *et al.* Roxithromycin compared to doxycycline in the treatment of genital chlamydial infection and non-specific urethritis // *Int. J. STD AIDS.* 1993. Vol. 4. № 2. P. 110–113.
 41. Исаенко В.И. Эспарокси при хламидийной и уреоплазменной инфекциях // *Эффективная фармакотерапия.* 2014. Вып. 2. Урология и нефрология. № 1. С. 16–19.

Chlamydial Infection in Men – an Underestimated Threat

I.S. Palagin, I.A. Eydelshteyn, A.V. Golub

Smolensk State Medical Academy

Contact person: Aleksey Viktorovich Golub, alex.golub@antibiotic.ru

Here, the data regarding morbidity associated with chlamydial infection are presented. It is noted that urogenital Chlamydiosis in men represents a serious medical problem due to potential asymptomatic course of disease and development of irreversible sequelae affecting fertility. It is emphasized that early precise diagnostics and effective antibacterial treatment should be started immediately prior to development of irreversible changes in tissues of male urogenital system. Antimicrobial drugs of choice are suggested by taking into consideration principles of rational use of antibiotics.

Key words: chlamydial infection, antimicrobial infection, macrolides, roxithromycin



РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ПО ЭНДОУРОЛОГИИ
И НОВЫМ ТЕХНОЛОГИЯМ



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



КУЗБАССКИЙ ФИЛИАЛ
РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА
УРОЛОГОВ



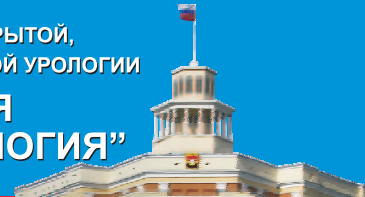
МОО «ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО РЕПРОДУКТИВНОЙ
И СЕКСУАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ»



КЕМЕРОВО 2015

I МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ ШКОЛА ПО ОТКРЫТОЙ,
ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ И ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ УРОЛОГИИ

"МАЛОИНВАЗИВНАЯ
И ИННОВАЦИОННАЯ УРОЛОГИЯ"



ДОРОГИЕ КОЛЛЕГИ И ДРУЗЬЯ!
ДО ВСТРЕЧИ 19-20 ФЕВРАЛЯ 2015

г. Кемерово, конференц-зал МБУЗ
"Городская клиническая больница №3 им. М. А. Подгорбунского",
ул. Н. Островского, 22

В программе школы:

Научные лекции и дискуссии, посвященные актуальным вопросам современной открытой и минимально-инвазивной урологии, генитоуринарной хирургии, эндоурологии и лапароскопии, дистанционной литотрипсии, фокальной терапии, робототехники, современным методам визуализации в урологии и др. Трансляции в реальном времени открытых, малоинвазивных, эндоурологических и лапароскопических операций. Видеодоклады и сателлитные симпозиумы, проведение выставки компаний-спонсоров.

Подробнее на сайте www.uroweb.ru и www.endourosis.org.

В работе школы примут участие ведущие специалисты в области урологии Сибирского федерального округа, Дальнего Востока и европейской части Российской Федерации. Вас ждут прямые включения из операционных, медицинская выставка и занимательные лекции.

АДРЕС И КОНТАКТНЫЕ ЛИЦА ОРГКОМИТЕТА:

Главный уролог г.Кемерово, заведующий отделением урологии, к.м.н. Евгений Владимирович Помешкин, т. 8 (905) 909 5972, e-mail: pomeshkin@mail.ru.

По вопросам спонсорства, оргвзноса, рекламы и участия мед.компаний в выставке, питания, банкета, бронирования гостиниц, авиа и железнодорожных билетов, организации трансфера обращаться в Филиал ЗАО «Нико Тур» в г. Новосибирске. Контактное лицо: Погунова Алевтина, тел. 8 (383) 328-12-30, e-mail: pogunova@nicko.ru

DISCOVERYMED

ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ НА 2015 ГОД

Первое полугодие

4 февраля: VI научно-практическая конференция

«Грипп и другие респираторные инфекции: профилактика, диагностика и лечение» с симпозиумом «Бронхолегочные осложнения гриппа и ОРВИ»

Санкт-Петербург, отель «SOKOS HOTEL OLYMPIA GARDEN», м. «Технологический институт», Батайский пер., 3А

12 февраля: VI научно-практическая конференция **«Заболевания шейки матки»**

Санкт-Петербург, ЛОКБ, конференц-зал, пр. Луначарского, 45–49, м. «Озерки»

4 марта: VI научно-практическая конференция **«Рациональная фармакотерапия в практике терапевта» с симпозиумом «Болезни органов дыхания»**

Санкт-Петербург, СЗГМУ им. Мечникова, м. «Чернышевская», ул. Кирочная, д. 41, актовыв зал

25 марта: II научно-практическая конференция **«Традиции и достижения российской педиатрии»**

Санкт-Петербург, СЗГМУ им. Мечникова (ст. метро «Чернышевская»), ул. Кирочная, д. 41, актовыв зал

15 апреля: VII научно-практическая конференция **«Актуальные вопросы неврологии» с симпозиумом «Заболевания пожилого возраста»**

Санкт-Петербург, СЗГМУ им. Мечникова, м. «Чернышевская», ул. Кирочная, д. 41, актовыв зал

22 апреля: II междисциплинарная научно-практическая конференция

«Рациональная фармакотерапия инфекционных заболеваний» с симпозиумом «Профилактика и лечение клещевого энцефалита»

Санкт-Петербург, СЗГМУ им. Мечникова, м. «Чернышевская», ул. Кирочная, д. 41, актовыв зал

18–19 мая: VIII междисциплинарная научно-практическая конференция:

«Урогенитальные инфекции и репродуктивное здоровье: клиничко-лабораторная диагностика и терапия» с сателлитными симпозиумами «Заболевания шейки матки и их лечение» и «Мужское здоровье», Всероссийская научно-практическая конференция

«Герпесвирусные инфекции. Проблемы и перспективы терапии»

Санкт-Петербург, ПетроКонгресс, Лодейнопольская ул., д. 5, м. «Чкаловская»

Второе полугодие

16 сентября: IX научно-практическая конференция **«Грипп и другие воздушно-капельные инфекции» с симпозиумами «Современные стандарты профилактики и лечения гриппа и ОРВИ» и «Новости вакцинопрофилактики»**

Санкт-Петербург, отель «SOKOS HOTEL OLYMPIA GARDEN», м. «Технологический институт», Батайский пер., 3А

23–24 сентября: 5-я научно-практическая конференция

«Современные проблемы детской гастроэнтерологии. Апостоловские чтения»

Санкт-Петербург, СЗГМУ им. Мечникова, м. «Чернышевская», ул. Кирочная, д. 41, актовыв зал

30 сентября: VII научно-практическая конференция

«Актуальные вопросы внутренних болезней (кардиология, пульмонология, гастроэнтерология, эндокринология и др.) по материалам международных конгрессов 2015 года»

Санкт-Петербург, СЗГМУ им. Мечникова, м. «Чернышевская», ул. Кирочная, д. 41, актовыв зал

28 октября: VI научно-практическая конференция

«Рациональная фармакотерапия в педиатрии» с симпозиумом

«Успехи в лечении заболеваний органов дыхания у детей»

Санкт-Петербург, СЗГМУ им. Мечникова, м. «Чернышевская», ул. Кирочная, д. 41, актовыв зал

11 ноября: III научно-практическая конференция

«Профилактика и лечение гриппа и ОРВИ в Северо-Западном федеральном округе» с круглым столом «Лечение хронических вирусных гепатитов»

25 ноября: X междисциплинарная научно-практическая конференция

«Актуальные вопросы урологии и гинекологии» (инфекции, доброкачественные и злокачественные новообразования, мочекаменная болезнь и др.)

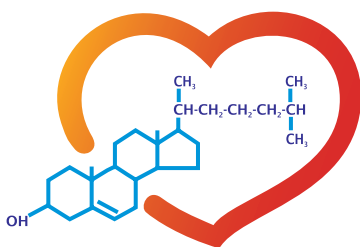
Санкт-Петербург, ПетроКонгресс, Лодейнопольская ул., д. 5, м. «Чкаловская»

В РАМКАХ КОНФЕРЕНЦИЙ ПРОХОДЯТ ТЕМАТИЧЕСКИЕ ВЫСТАВКИ

(812) 274-08-62, 327-76-22

EXPO@DISCOVERYMED.RU

WWW.TERRAMEDICA.SPB.RU



5-я Санкт-Петербургская школа по диагностике и лечению атеросклероза

Даты проведения: **25–26 февраля 2015 года**

Место проведения:

гостиница «Сокоc Олимпия Гарден»,
по адресу: Санкт-Петербург, пер. Батайский, дом 3а,
станция метро «Технологический институт».

ТЕМАТИКА ШКОЛЫ

➤ РАЗДЕЛ 1

Новые фармакологические возможности лечения коронарного атеросклероза с позиций обновленной концепции сердечно-сосудистого риска. Терапевтические мишени первичной и вторичной профилактики коронарной болезни сердца.

➤ РАЗДЕЛ 2

Гипертоническая болезнь и атеросклероз. Атеросклероз и сопутствующие заболевания печени, почек и эндокринной системы. Метаболический синдром — рациональное соотношение медикаментозной терапии и здорового образа жизни.

➤ РАЗДЕЛ 3

Антитромботическая и антиатеросклеротическая терапия в инвазивной кардиологии и сосудистой хирургии. Атеросклероз и нарушения сердечного ритма. Место фармакотерапии в профилактике инсульта.

➤ РАЗДЕЛ 4

Новые направления научных и клинических исследований в области атеросклероза. Гиполипидемические лекарственные средства последнего поколения. Комбинированная антиатерогенная и гиполипидемическая терапия. Семейные гиперхолестеринемии.

➤ РАЗДЕЛ 5

Инструментальное структурно-функциональное тестирование прогрессирующего атеросклероза (УЗИ брахиоцефальных артерий, мультисрезовая компьютерная томография, магнитно-резонансная ангиография). Новейшие данные о липидных и нелипидных маркерах атерогенеза. Современная лабораторная диагностика нарушений липидного обмена.

➤ ТЕМЫ ДЛЯ ДИСКУССИИ:

- Атеросклероз и остеопороз: есть ли точки соприкосновения? Влияние антигипертензивной и липидснижающей терапии на развитие остеопороза.
- Гендерные и возрастные особенности клинических осложнений атеросклероза
- Атеросклероз периферических артерий. Согласованные и несогласованные позиции.
- Атеросклероз, психоэмоциональный стресс и поведенческие факторы риска.

Адрес
секретариата школы:
ООО «Семинары,
Конференции
и Форумы»

Телефоны:
+7-812-943-36-62,
+7-812-339-89-70;
E-mail:
conference@scaf-spb.ru

Подробную
информацию о школе
Вы можете найти
на сайте:
www.scaf-spb.ru

Участие в работе школы
бесплатное.
По окончании научной
программы школы
все зарегистрированные
участники смогут получить
номерной сертификат
с указанием количества
часов/кредитов.

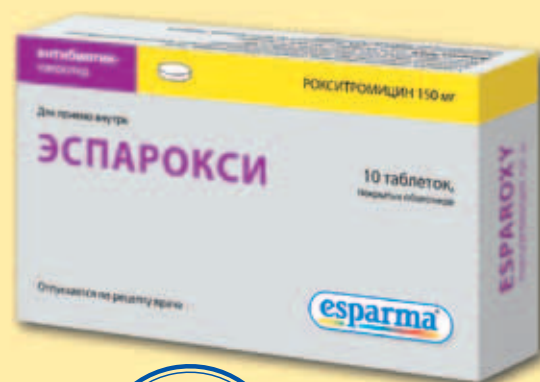
ЭСПАРОКСИ

НАСТОЯЩЕЕ
НЕМЕЦКОЕ
КАЧЕСТВО



Антибиотик оптимального действия

- ✿ Широкий спектр действия
- ✿ Создание высоких и стабильных концентраций в крови и тканях
- ✿ Высокая комплаентность пациентов
- ✿ Очень хорошая переносимость взрослыми и детьми



БАКТЕРИО-
СТАТИЧЕСКОЕ
ДЕЙСТВИЕ

Применение
при атипичной
инфекции

Представительство Эспарма ГмБХ в России:
115114, г. Москва, ул. Летниковская, д.16, оф. 306.
Тел.: 8 (499) 579-33-70; факс: 8 (499) 579-33-71. www.esparma-gmbh.ru

esparma[®]