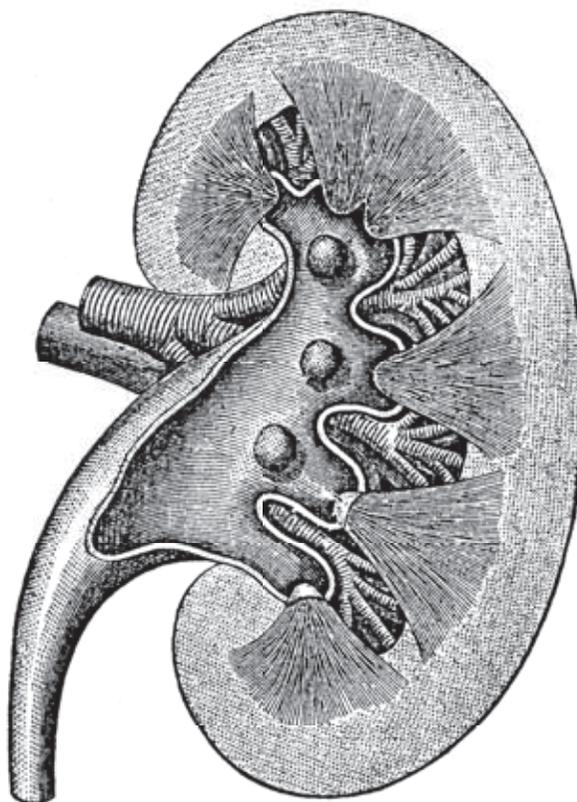
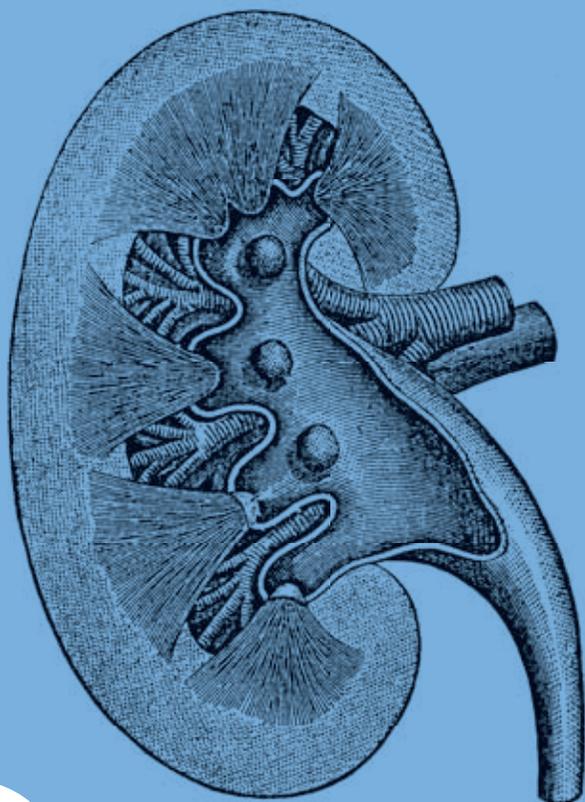


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

урология и нефрология №2, 2016



№

11

Итоги конференции
«Рациональная
фармакотерапия
в урологии – 2016»

4

Обзор исследований,
посвященных
медицинским аспектам
позднего отцовства

16

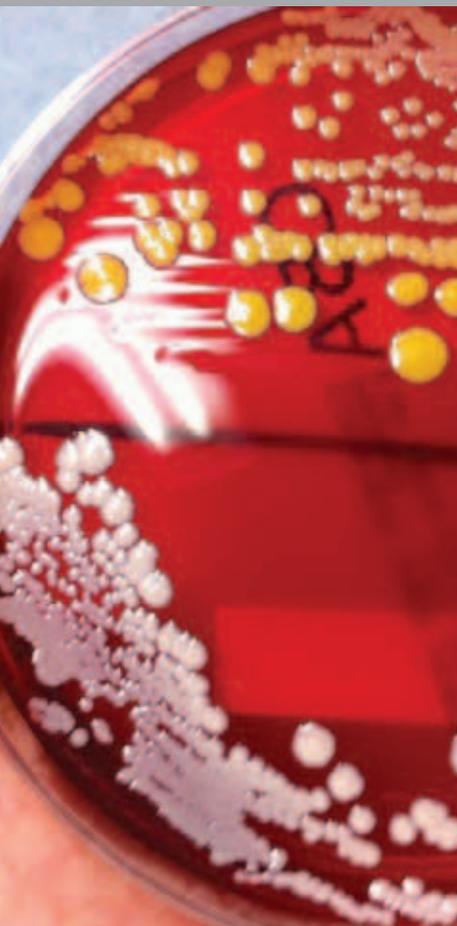
Оригинальные
препараты и генерики:
фармакоэкономическая
оценка

40



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



XXV

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС МАКМАХ ПО АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

| 25 • 27 мая | 2016 |
| Москва |

Включен в план
научно-практических
мероприятий Министерства
здравоохранения Российской
Федерации на 2016 год

Гостиница «Космос», пр-т Мира, 150,
ст. м. «ВДНХ»



Министерство здравоохранения Российской Федерации
Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Европейское общество по клинической микробиологии
и инфекционным болезням (ESCMID)

Международный союз за разумное применение антибиотиков (APUA)

Международное общество по химиотерапии (ISC)

НИИ антимикробной химиотерапии (НИИАХ)

ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

Гостиница «Космос», г. Москва, пр-т Мира, 150 (ст. м. «ВДНХ»)

Эффективная фармакотерапия. 11/2016. Урология и нефрология. № 2

ISSN 2307-3586

Главный редактор

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

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

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

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

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

докт. мед. наук, проф. 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. ЛОКШИИ, О.Б. ЛОРАН,

А.Г. МАРТОВ, А.М. МИЛЛЕР,

Н.А. МИХАЙЛОВА, Т.С. ПЕРЕПАНОВА,

Д.Ю. ПУШКАРЬ, В.В. РАФАЛЬСКИЙ,

И.В. ЧЕРНЫШЕВ, Е.М. ШИЛОВ

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор

А. СЕНИЧКИН

Руководитель проекта

«Урология и нефрология»

Т. ФАЛЕЕВА (t.faleeva@medforum-agency.ru)

Выпускающий редактор А. ЗИМЕНКОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер С. НОВИКОВ

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Тираж 8500 экз.

Выходит 7 раз в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную версию

журнала на сайте www.umedp.ru

Редакция не несет ответственности за содержание

рекламных материалов

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения

редакции журнала. Мнение редакции может не

совпадать с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации,

должны быть ознакомлены с инструкциями

для авторов и публичным авторским договором.

Информация размещена на сайте www.umedp.ru

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

Содержание

Люди. События. Даты

- Юбилейная конференция «Рациональная фармакотерапия в урологии»: подводим итоги 4
- Резолюция Экспертного совета, посвященного актуальным вопросам терапии пациентов с инфекцией нижних мочевых путей 8
- Достижения и перспективы химиопрофилактики рака предстательной железы 12

Обзор

- Е.А. ЕФРЕМОВ, Е.В. КАСАТОНОВА, Я.И. МЕЛЬНИК, В.В. СИМАКОВ
Позднее отцовство: обзор повреждающих эякулят механизмов, рисков и стратегий их преодоления 16

Лекции для врачей

- Л.А. СИНЯКОВА
Антибактериальная терапия острого пиелонефрита 34
- С.К. ЗЫРЯНОВ, Ж.А. ГАЛЕЕВА
Фармакоэкономическая оценка лекарственных препаратов: что важно для практического врача 40

Медицинский форум

- Доброкачественная гиперплазия предстательной железы – разбираем по косточкам 46

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

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

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

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

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

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

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

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

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

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

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

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

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

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

Editorial Council

O.I. APOLIKHIN, I.A. APOLIKHINA,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A.Z. VINAROV, V.M. YERMOLENKO

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

T. FALEYEVA

t.faleeva@medforum-agency.ru

Contents

People. Events. Date

- | | |
|---|----|
| A Jubilee Conference 'Rational Pharmacopeia in Urology': a Summary | 4 |
| A Resolution of Experts Council Dedicated to Topical Issues of Therapy in Patients with Lower Urinary Tract Infection | 8 |
| Advances and Perspectives of Chemoprevention of Prostate Cancer | 12 |

Review

- | | |
|---|----|
| Ye.A. YEFREMOV, Ye.V. KASATONOVA, Ya.I. MELNIK, V.V. SIMAKOV
Advanced Paternal Age: Review of Ejaculate Damaging Mechanisms, Risks and Strategies to Overcome Them | 16 |
|---|----|

Clinical Lectures

- | | |
|---|----|
| L.A. SINYAKOVA
Antibacterial Therapy of Acute Pyelonephritis | 34 |
| S.K. ZYRYANOV, Zh.A. GALEYEVA
Pharmacoeconomic Evaluation of Medicinal Drugs: Important Issues for Practitioners | 40 |

Medical Forum

- | | |
|---|----|
| Benign Prostatic Hyperplasia – an In-Depth Dissection | 46 |
|---|----|

Российское диализное общество

План мероприятий на 2016 г.

Уважаемые партнеры!

Российское диализное общество выражает признательность за многолетнее плодотворное сотрудничество и приглашает принять участие в мероприятиях, запланированных на 2016 г.

1. VI Объединенная научно-практическая конференция, посвященная Всемирному дню почки – 2016

Даты проведения: 10 и 11 марта

Место проведения: Россия, Москва

Конференция проводится при участии Международного общества нефрологов

2. XV Северо-Западная нефрологическая школа

Даты проведения: 9–11 июня

Место проведения: Россия, Санкт-Петербург

3. IV Конгресс нефрологов новых независимых государств

Даты проведения: 20–23 сентября

Место проведения: Белоруссия, Минск

Конгресс проводится при участии Международного общества нефрологов. Российское диализное общество выступает в качестве соорганизатора мероприятия

4. IX межрегиональная конференция Приволжского федерального округа

Даты проведения: 7 и 8 октября

Место проведения: Россия, Пермь

Конференция проводится при участии Международного общества нефрологов

5. Московская городская научно-практическая конференция «Дни нефрологии в Москве – 2016»

Даты проведения: 27 и 28 октября

Место проведения: Россия, Москва

Конференция проводится при участии Международного общества нефрологов, Европейской почечной ассоциации – Европейской ассоциации диализа и трансплантации и Глобальной инициативы по улучшению исходов заболеваний почек

6. VIII Региональная конференция Санкт-Петербурга и Северо-Западного округа «Актуальные вопросы заместительной почечной терапии»

Даты проведения: 10 и 11 декабря

Место проведения: Россия, Санкт-Петербург

7. Постоянно действующий Московский клинико-морфологический семинар по нефрологии

Даты проведения: февраль, апрель, сентябрь, декабрь

Место проведения: Россия, Москва

Точные даты проведения заседаний семинара будут определены позднее

Контакты:

председатель Российского диализного общества А.М. Андрусев, тел. (499) 196 31 22; e-mail: am_andrusev@mail.ru

ответственный секретарь Российского диализного общества А.В. Водорезова, тел./факс: (499) 196 10 11, (965) 137 03 52;

e-mail: rosdialysis@mail.ru

Сайт: www.nephro.ru



Юбилейная конференция «Рациональная фармакотерапия в урологии»: подводим итоги



11–12 февраля 2016 г. в Центральном доме ученых РАН состоялась X Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Рациональная фармакотерапия в урологии». Организаторами конференции выступили Российское общество урологов, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России и Межрегиональная общественная организация «Рациональная фармакотерапия в урологии» – ассоциированный член Российского общества урологов. Об итогах конференции – в отчете ответственного секретаря оргкомитета конференции, председателя Межрегиональной общественной организации «Рациональная фармакотерапия в урологии», д.м.н., профессора Тамары Сергеевны ПЕРЕПАНОВОЙ.

На открытии конференции делегаты приветствовали президиум в составе председателя Российского общества урологов, заведующего кафедрой урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, члена-корреспондента РАН, профессора, д.м.н. Ю.Г. АЛЯЕВА; директора НИИ урологии и ин-

тервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, д.м.н., профессора О.И. АПОЛИХИНА; заведующего кафедрой урологии и оперативной андрологии РМАПО, члена-корреспондента РАН, д.м.н., профессора О.Б. ЛОРАНА; заведующей отделом НИИ уро-

логии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, председателя Межрегиональной общественной организации «Рациональная фармакотерапия в урологии», председателя Московского общества урологов, д.м.н., профессора Т.С. ПЕРЕПАНОВОЙ.



Проблемы и перспективы антимикробной терапии и профилактики урогенитальной инфекции

Профессор Т.С. Перепанова представила обновленные Федеральные клинические рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов». Рекомендации были переработаны экспертами Межрегиональной общественной организации «Рациональная фармакотерапия в урологии» и членами Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ).

Председатель комиссии по урологической инфекции Международного общества по антимикробной и противоопухолевой химиотерапии (International Society of Chemotherapy for Infection and of Cancer) Флориан ВАГЕНЛЕНЕР (Florian Wagenlehner) особое внимание уделил выбору терапии при серьезных инфекциях мочевыводящих путей, отметив рост уросепсиса на 15% в течение восьми лет во всем мире. Осталась одна группа антибиотиков – карбапенемы, к которым резистентность штаммов находится на уровне менее 10%. Показано значение фторхинолонрезистентной кишечной палочки в развитии инфекционных осложнений после биопсии простаты.

Новым антибиотиком для лечения урогенитальной инфекции был посвящен доклад постоянно-го участника конференции, члена правления секции по инфекциям в урологии Европейской ассоциации урологов (EAU Section of Infection in Urology) и комиссии по урогенитальной инфекции Международного общества по антимикробной и противоопухолевой химиотерапии (International Society of Chemotherapy for Infection and of Cancer) профессора Курта НАБЕРА (Kurt Naber). Были представлены данные о резистентности, полученные в ходе

исследования GIU, в котором участвуют 56 стран, в том числе Россия. Так, глобальный уровень резистентности уропатогенной кишечной палочки к цiproфлоксацину составляет 45%, защищенным аминопеницилинам – 50%, цефалоспорином третьего поколения – 30%, гентамицину – около 30% и только к имипенему – 2–3%. Суммарный уровень резистентности всех уропатогенов к цiproфлоксацину, защищенным аминопеницилинам, триметоприму/сульфаметоксазолу во всех странах превышает 50%, к цефуроксиму составляет 50%, цефотаксиму – 42%, цефтазидиму – 40%, гентамицину – 42%. Наименьший уровень резистентных штаммов наблюдается к карбапенемам – 10% и пиперациллину/тазобактаму – 30%.

Профессор К. Набер предложил современную тактику ведения пациентов с урогенитальной инфекцией. Во-первых, применение «старых» антимикробных препаратов для лечения цистита: фосфомицина, нитрофурантоина, пивмециллина, нитроксилина.

Во-вторых, внедрение потенциально новых антибиотиков – аналогов известных классов антибиотиков, среди которых можно выделить:

- фторхинолоны: с повышенной активностью в отношении уропатогенов – DS-8587; с повышенной активностью в кислой моче: finafloxacin (ф.2), активный в отношении биопленок, delafloxacin с повышенной активностью против грамположительных уропатогенов;
- аминогликозиды: например, plazomicin (ф.2), устойчивый к аминогликозид-модифицирующим ферментам и карбапенемам;
- тетрациклины: например, eravacycline (ф.2) – полностью синтетический фтороциклин, активный в отношении полирезистентных грамположительных и грамотрицательных уропатогенов, биопленочных бактерий, илиomadacycline;

- монобактамы: например, антибиотик VAL30072 (сидерофор), активный в отношении энтеробактерий с множественной лекарственной устойчивостью;
- цефалоспорины: ceftaroline, ceftobiprole (также в комбинации с avibactam), ceftolozane (ф.2), S-649266 (cephem siderophore antibiotic), устойчивый к бета-лактамазам расширенного спектра и карбапенемам;
- цефалоспорины + ингибиторы бета-лактамазы, что позволит увеличить активность против резистентных микроорганизмов, карбапенемаз: «новый» цефалоспорин (ceftolozane) + «старый» ингибитор бета-лактамаз (tazobactam) (ф.3) или «старый» цефалоспорин (ceftazidime) с «новым» ингибитором бета-лактамаз (avibactam) (ф.3);
- карбапенемы («старые») + ингибиторы бета-лактамаз («новые»): imipenem + MK-7655 и meropenem + RPX7009 (препарат Carbavance).

В-третьих, разработка лекарственных соединений с новым механизмом действия:

- попытки создания соединений, действующих на уровне нуклеиновых кислот, создание ингибиторов LpxC, что значимо для липида А в синтезе липосахаридов;
- пептидомиметики (белки иммунной защиты – дефенсины) – катионные антимикробные пептиды. Биофизический подход – принципиально новый механизм действия – разрушение клеточной мембраны микробной клетки.

Президент Европейской академии андрологии, профессор Сцилла Габриелла КРАУЗ (Csilla Gabriella Krausz) проанализировала влияние урогенитальной инфекции и окислительного стресса на фертильность. В 15% случаев причиной мужского бесплодия являются инфекции урогенитального тракта, вызывающие субокклюзию в дистальной или проксимальной части урогенитального тракта и лейкоспермию, ведущую

Урология



Иностранные гости – лекторы: профессор Флориан Вагенленер, профессор Сицлла Габриелла Крауз, профессор Курт Набер

к окислительному стрессу. В качестве маркеров воспаления простаты предлагается использовать интерлейкин 8, а также активные формы кислорода. Для измерения уровня активных форм кислорода в сперме может быть применен хемилюминесцентный метод. Окислительный стресс, особенно в связи с лейкоспермией, негативно сказывается на функциональных параметрах спермы, ее ДНК и вероятности экстракорпорального оплодотворения. Терапия инфекции мочевыводящих путей включает применение антибиотиков, антиоксидантов (*in vitro* или *in vivo*), *in vitro* фертилизацию (вспомогательные репродуктивные технологии).

Современные проблемы резистентности возбудителей мочевой инфекции

Доклад директора НИИ антимикробной химиотерапии, президента МАКМАХ, д.м.н., профессора Р.С. КОЗЛОВА был посвящен резистентности уропатогенов как глобальной проблеме.

Д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова С.К. ЗЫРЯНОВ охарактеризовал принципы выбо-

ра конкретного антибиотика для лечения тяжелой урологической инфекции с позиций клинического фармаколога.

Профессор Т.С. Перепанова рассмотрела тактику лечения пациента с полирезистентной инфекцией мочевыводящих путей.

Юридические тонкости назначения терапии инфекций, передаваемых половым путем

Превышение рекомендуемой дозы препарата – это вред или польза для пациента? В чем принципиальная разница между рекомендуемыми и альтернативными схемами лечения инфекций, передаваемых половым путем? Какие отечественные рекомендации имеют юридическую силу в лечении инфекций, передаваемых половым путем? Как врачу избежать юридических исков? На эти и многие другие вопросы, имеющие значение не только для врачей дерматовенерологов, но и урологов в их ежедневной клинической практике, ответили д.м.н., профессор А.А. ХРЯНИН (НГМУ) и к.ю.н. М.В. РАДЧЕНКО (ЮУрГУ). Эксперты отметили, что незнание юридических норм и правил не освобождает врача от юридической ответственности.

Школа по рациональной фармакотерапии в урологии

Профессор Т.С. Перепанова прочитала лекцию по иммунотерапии рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей, представив современную точку зрения на патогенез рецидивирующей инфекции, врожденный иммунный ответ слизистых оболочек мочевых путей и адаптивный иммунитет. Была показана предрасположенность к рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей женщин с нарушениями в ответной воспалительной реакции макроорганизма. Представлены собственные данные по изменениям TLR, дефензинов, цитокинов на фоне лечения Уро-Ваксомом и антибиотиками. Рекомендована иммунотерапия рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей препаратом Уро-Ваксом по схеме: одна капсула в день на протяжении трех месяцев, после трехмесячного перерыва каждые первые десять дней месяца в течение еще трех месяцев.

Школа по клинической фармакологии – урологам

Школу по клинической фармакологии для урологов провели специалисты клинические фармакологи из РНИМУ им. Н.И. Пирогова: д.м.н., профессор С.К. Зырянов и к.м.н. И.Л. АСЕЦКАЯ. Подробно обсуждались такие вопросы, как оценка эффективности и безопасности лекарственных препаратов, виды клинических исследований, фармакоэкономическая оценка лекарственных препаратов, коррекция доз лекарственных препаратов при нарушении функции органов выделения.

Современные проблемы в андрологии

Доклад д.м.н., профессора Первого МГМУ им. И.М. Сеченова С.И. ГАМИДОВА был посвящен индивидуальному подходу к лечению пациентов с эректильной дисфункцией. Как отметил эксперт, при выборе лечения необходимо



Здравоохранение сегодня

учитывать такие факторы, как результаты комплексного андрологического обследования, возраст пациента, наличие сопутствующих заболеваний и других сексуальных нарушений, этиопатогенез и выраженность эректильной дисфункции. Золотым стандартом консервативного лечения остаются ингибиторы фосфодиэстеразы пятого типа.

Д.м.н. Е.А. ЕФРЕМОВ (НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России) перечислил системные заболевания, влияющие на репродуктивную функцию, раскрыл некоторые причины так называемого идиопатического бесплодия: иммунологическую, генетическую, эндокринологическую. Был сделан акцент на современной парадигме эмпирического лечения патоспермии. Эмпирический подход базируется на ряде принципов. Во-первых, следует учитывать возраст супругов и продолжительность бесплодия. Во-вторых, приветствуется системный подход, без разделения на проблемы половой системы и «экстрагенитальную» патологию. В-третьих, необходимо принимать во внимание последствия окислительного стресса (ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром, сердечно-сосудистая патология, нарушение функции печени и почек). Срок проведения эмпирической терапии составляет шесть месяцев, далее переходят к вспомогательным репродуктивным технологиям. При значительной положительной динамике срок эмпирической терапии увеличивается максимально до 12 месяцев, и в отсутствие результата прибегают к вспомогательным репродуктивным технологиям. Что касается эмпирической терапии патоспермии, то можно рекомендовать прием биоконплекса Андродоз, в состав которого входят аргинин, карнозин, карнитин, коэнзим Q₁₀, глицерризиновая кислота, цинк, селен, витамин Е, витамин А.

Профессор Т.С. Перепанова представила современные данные о биопленочной инфекции и ее роли в развитии хронического бактериального простатита. Были рассмотрены строение биопленок (моновидовая и мультивидовая), особенности проникновения антибиотиков в бактериальную биопленку. При бактериальном простатите рекомендуется лечение фторхинолонами. В частности левофлоксацин обладает хорошей тканевой фармакокинетикой, безопасен и потому считается препаратом первого выбора при лечении хронического простатита. Необходимость длительного лечения левофлоксацином при хроническом простатите (четыре – шесть недель) обусловлена именно биопленочной инфекцией.

Разные вопросы фармакотерапии в урологии

На последнем заседании прозвучали интересные доклады по мочекаменной болезни (МКБ). Д.м.н. О.В. КОНСТАНТИНОВА (НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России) рассмотрела роль наследственных факторов риска МКБ, д.м.н. Д.Г. ЦАРИЧЕНКО (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова) – консервативные подходы к ведению больных МКБ в целом и возможности цитратной терапии в частности, д.м.н. В.С. САЕНКО (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова) – роль растительных препаратов в метафилактике МКБ, Р.Н. БОБРОВСКИЙ (СтГМУ) – энтеральные формы МКБ.

Выступление д.м.н., профессора Г.В. ТЕР-АВАНЕСОВА (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова) было посвящено традиционным методам терапии в андрологии, д.м.н., профессора М.Е. ЧАЛОГО (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова) – комбинированному лечению эректильной дисфункции. Д.м.н., профессор И.А. АПОЛИХИНА (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова) представила

результаты применения объемобразующего средства Уродекс в лечении недержания мочи у женщин. Выступление к.м.н. И.В. КОСОВОЙ (ГКБ № 68) было посвящено роли вирусов при раке мочевого пузыря.

Вызвали интерес доклады к.м.н. А.Г. ЗАХАРЕНКО из Беларуси (БелМАПО) «Влияние антибиотиков на ДНК сперматозоидов» и М.К. РАХИМОВА из Узбекистана (Хорезмский филиал республиканского специализированного центра урологии) «Эпидемиологические аспекты инфекции мочевыводящих путей в Хорезмской области Республики Узбекистан».

Заключение

Закрывая конференцию, профессор Т.С. Перепанова отметила, что интерес урологов и врачей других специальностей к мероприятию подтверждается растущим из года в год числом участников. В этом году в работе конференции приняло участие свыше 1350 человек (630 регистраций на месте и 720 подключений по интернету) из 65 городов России, стран СНГ (Украины, Беларуси, Казахстана, Туркмении, Узбекистана), а также из Германии и Италии. Регистрационного взноса на конференции нет. При регистрации все делегаты конференции бесплатно получали материалы конференции, журнал «Эффективная фармакотерапия. Урология», а также обновленные Федеральные клинические рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» (2015).

В рамках выставки свою продукцию представили несколько десятков отечественных и иностранных фармацевтических компаний.

Видеозапись докладов, прозвучавших на конференции, доступна на сайте www.uro.tv.

Урология



Резолюция Экспертного совета, посвященного актуальным вопросам терапии пациентов с инфекцией нижних мочевых путей

11 февраля 2016 г. в Москве в Центральном доме ученых состоялось заседание Экспертного совета, организованного Межрегиональной общественной организацией «Рациональная фармакотерапия в урологии» – ассоциированным членом Российского общества урологов и Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии.

В совещании приняли участие российские и международные эксперты.

Вагенленер Флориан (Wagenlehner Florian, Германия) – профессор, председатель комиссии по урогенитальной инфекции Международного общества по антимикробной и противоопухолевой химиотерапии (International Society of Chemotherapy for Infection and of Cancer), член правления секции по инфекциям в урологии Европейской ассоциации урологов (EAU Section of Infection in Urology).

Курт Набер (Kurt Naber, Германия) – профессор, член комиссии по урогенитальной инфекции Международного общества по антимикробной и противоопухолевой химиотерапии (International Society of Chemotherapy for Infection and of Cancer), член правления секции по инфекциям в урологии Европейской ассоциации урологов (EAU Section of Infection in Urology).

Козлов Роман Сергеевич (Россия) – д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии, президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии.

Аполихин Олег Иванович (Россия) – д.м.н., профессор, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России.

Зырянов Сергей Кенсариневич (Россия) – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Перепанова Тамара Сергеевна (Россия) – д.м.н., профессор, заведующая отделом инфекционно-воспалительных заболеваний и клинической фармакологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, председатель Московского общества урологов, председатель Межрегиональной общественной организации «Рациональная фармакотерапия в урологии», член правления секции по инфекциям в урологии Европейской ассоциации урологов (EAU Section of Infection in Urology).

Синякова Любовь Александровна (Россия) – д.м.н., профессор кафедры урологии и оперативной андрологии РМАПО.

В ходе заседания обсуждались актуальные вопросы, клинические рекомендации и стандарты по

ведению пациентов с инфекцией нижних мочевых путей:

- подходы к терапии инфекций мочевыводящих путей на основе доказательной медицины (обзор Федеральных клинических рекомендаций 2015 г., клинических рекомендаций Европейской ассоциации урологов 2015 г.);
- изменения, внесенные в связи с ростом резистентности уропатогенов в Федеральные клинические рекомендации по антимикробной терапии и профилактике инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов 2015 г.;
- место оригинальных и генерических препаратов в лечении инфекции нижних мочевых путей.

I. Подходы к терапии инфекций мочевыводящих путей на основе доказательной медицины

Инфекционно-воспалительные урологические заболевания и вопросы их лечения представляют собой одну из наиболее актуальных проблем современной медицины. Это связано с их высокой распространенностью, частым рецидивированием, социально-экономической и репродуктивной



значимостью, а также с прогрессирующим ростом резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Эти факторы определяют, с одной стороны, постоянный поиск новых подходов к лечению урогенитальных инфекций (как антимикробной, так и альтернативной терапии), с другой – необходимость стандартизации схем лечения в широкой клинической практике.

Разработанные Российским обществом урологов, Межрегиональной общественной организацией «Рациональная фармакотерапия в урологии», Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии Федеральные клинические рекомендации по антимикробной терапии и профилактике инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов (2015) предусматривают назначение антимикробных препаратов пациентам с инфекциями нижних мочевых путей (острым бактериальным циститом, рецидивирующим бактериальным циститом) в 100% случаев.

В европейских и российских клинических рекомендациях по терапии острого цистита и обострений рецидивирующего цистита рекомендованы следующие группы антимикробных препаратов:

1) препараты первого выбора:

- фосфомицина трометамол (оригинальный препарат Монурал);
- нитрофураны;

2) альтернативные препараты:

- фторхинолоны;
- цефалоспорины (только для острого цистита).

Стандартизация подходов терапии призвана минимизировать неоправданное назначение антибиотиков широкого спектра действия в лечении цистита (цефалоспоринов III поколения, фторхинолонов), ведущее к формированию защитных ферментов – бета-лактамаз расширенного спектра действия у основного возбудителя цистита – уропатогенной кишечной палочки.

Неоправданное лечение асимптоматической бактериурии почти у всех категорий пациентов (кроме беременных) провоцирует рост резистентности микроорганизмов. Данные постоянного бактериологического мониторинга во всех регионах России должны в обязательном порядке учитываться при разработке клинических схем лечения.

II. Изменения в Федеральных клинических рекомендациях 2015 г.

В рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» 2015 г. по сравнению с предшествующими версиями были внесены изменения, основанные на результатах последнего российского эпидемиологического исследования «ДАРМИС» 2012 г.:

- 1) цефалоспорины III поколения удалены из рекомендаций по лечению рецидивирующего цистита;
- 2) фторхинолоны, к которым был отмечен существенный рост резистентности (19,2%), были перенесены из группы основных препаратов в альтернативные;
- 3) норфлоксацин удален из рекомендуемых к применению фторхинолонов.

Эти изменения обусловлены ростом продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра действия среди амбулаторных уропатогенов (9,5–12%), инактивирующих несколько групп антибиотиков.

Правильный выбор антибиотика и его адекватное назначение при массовых инфекциях мочевыводящих путей (неосложненном бактериальном цистите) имеют ключевое значение для ведения данной группы пациентов и во многом определяют как дальнейшее течение заболевания у конкретного больного, так и глобальные риски развития микробной резистентности в целом.

Одним из антибактериальных препаратов, обозначенных в стан-

Для достижения клинического эффекта и уменьшения риска рецидива должны использоваться высококачественные антибиотики с доказанными в ходе рандомизированных клинических исследований свойствами. Выбор препарата должен осуществляться с учетом особенностей эпидемиологии и индивидуальных характеристик пациента

дартах и рекомендациях по терапии острого и рецидивирующего цистита, является фосфомицина трометамол (оригинальный препарат Монурал). Применение данного препарата фармакокинетически и фармакодинамически обосновано для лечения инфекции нижних мочевых путей. Препарат способен эффективно накапливаться в мочевыводящих путях, достигая больших бактерицидных концентраций в моче, обладает длительным периодом полувыведения (что определяет возможность его назначения однократно при остром цистите и бессимптомной бактериурии у беременных и один раз в десять дней в течение трех месяцев при рецидивирующем цистите) и высокоактивен в отношении основного возбудителя неосложненного цистита *Escherichia coli* даже в случае наличия бета-лактамаз расширенного спектра действия.

По данным отечественных и европейских исследований, к фосфомицину трометамолу (оригинальный препарат Монурал) сохраняются стабильно высокие показатели чувствительности *Escherichia coli* – 98,9%. Безусловным достоинством препарата является то, что на протяжении длительного времени (начиная с 1999 г.) резистентность *Escherichia coli* и других возбудителей к фосфомицину трометамолу



не возрастает. Это подтверждено результатами как российских, так и международных исследований (ARESC, «ДАРМИС»)¹-³.

III. Генерические препараты в терапии инфекций нижних мочевых путей

В настоящее время с целью более оптимального расходования финансовых средств на фармакотерапию в том числе бактериальной инфекции все чаще рекомендуется использование воспроизведенных лекарственных препаратов – генериков.

На первый взгляд, широкое использование генериков в медицинской практике в нашей стране – это благо, позволяющее при меньших материальных затратах оказать лекарственную помощь большому количеству пациентов, так как воспроизведенные лекарственные препараты всегда дешевле (иногда в десятки раз) оригинальных.

В то же время, по данным исследований Всемирной организации здравоохранения, 10–20% генерических лекарственных препаратов, отобранных для проведения исследований по контролю качества, не смогли пройти такую проверку⁴.

В нашей стране, например, один из генериков меропенема отличался недопустимо долгим временем растворения содержимого флакона и содержанием различного количества нерастворимых частиц, что могло неблагоприятно сказаться на эффективности терапии⁵.

Из исследованных азитромицинов только оригинальный азитромицин отвечал всем требованиям по содержанию активного вещества в препарате. При этом содержание азитромицина составило $100,1 \pm 1,9\%$ от указанного на этикетке, в то время как во флаконе одного из генерических препаратов обнаружено только $94,3 \pm 2,9\%$ азитромицина⁶.

Становится очевидно, что генерики, которые по терапевтической эффективности уступают оригинальному препарату, теряют свое главное преимущество – меньшую стоимость, поскольку при использовании такого генерического препарата необходимо назначать его в больших дозах, с другой кратностью введения. Это может повлиять на безопасность и эффективность лечения и привести к клиническим неудачам.

Заключение

Для достижения клинического эффекта и уменьшения риска рецидивирования процесса должны использоваться высококачественные антимикробные препараты с доказанными в ходе рандомизированных клинических исследований свойствами.

Во избежание роста резистентности необходимо учитывать Федеральные клинические рекомендации при выборе антибактериальной терапии инфекций нижних мочевых путей.

Выбор антибактериального препарата при рецидивирующем

цистите должен осуществляться с учетом особенностей эпидемиологии и индивидуальных характеристик пациента.

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по антимикробной терапии и профилактике инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов 2015 г., фосфомицина трометамол (оригинальный препарат Монурал) может применяться в качестве препарата первого выбора:

- при остром цистите в дозировке 3 г однократно;
- рецидивирующем цистите 3 г один раз в десять дней. Курс до трех месяцев;
- бессимптомной бактериурии у беременных 3 г однократно при выявлении возбудителя, чувствительного к указанному препарату.

Оптимальные подходы к ведению пациентов с инфекционно-воспалительными урологическими заболеваниями требуют дальнейшего изучения, обсуждения и анализа в рамках научно-практических конференций и экспертных советов врачей-урологов с привлечением специалистов смежных областей (дерматовенерологов, клинических микробиологов, терапевтов, клинических фармакологов), а также в ходе регулярных долгосрочных образовательных программ, направленных на обмен опытом и обучение современным подходам к лечению урологических инфекций. 🌐

¹ Garcia Garcia M.I., Munoz Bellido J.L., Garcia Rodriguez J.A. In vitro susceptibility of community-acquired urinary tract pathogens to commonly used antimicrobial agents in Spain: a comparative multicenter study (2002-2004) // J. Chemother. 2007. Vol. 19. № 3. P. 263–270.

² Linhares I., Raposo T., Rodrigues A., Almeida A. Frequency and antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections: a ten-year surveillance study (2000-2009) // BMC Infect. Dis. 2013. Vol. 13. ID 19.

³ Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012. Т. 14. № 4. С. 280–302.

⁴ Forty-fourth report of the WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. (WHO technical report series; no. 957) World Health Organization, 2010 // apps.who.int/iris/bitstream/10665/44291/1/WHO_TRS_957_eng.pdf.

⁵ Никулин А.А., Цюман Ю.П., Мартинович А.А. и др. К вопросу о взаимозаменяемости внутривенных форм оригинальных и генерических препаратов: нужны ли сравнительные исследования? // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010. Т. 12. № 1. С. 31–40.

⁶ Мартинович А.А., Эйдельштейн М.В., Цюман Ю.П., Козлов Р.С. Азитромицин: сравнение качества инъекционных лекарственных форм оригинального препарата и его воспроизведенных препаратов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2011. Т. 13. № 4. С. 335–345.



При поддержке
Правительства Москвы

**ДЕПАРТАМЕНТА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ГОРОДА МОСКВЫ**

Московское
научное общество
анестезиологов
и реаниматологов

**Конгресс-
оператор:**

KST
interforum

ООО «КСТ Интерфорум»,
г. Москва,
ул. Профсоюзная, д. 57
телефон/факс:
+7 (495) 722-64-20,
+7 (495) 518-26-70
электронная почта:
mail@interforum.pro

МОСКВА  19–20 МАЯ 2016 ГОДА

I МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ

«Междисциплинарный подход
в анестезиологии и реаниматологии»

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

1. Отчет главного внештатного специалиста Департамента здравоохранения города Москвы по анестезиологии и реаниматологии Д.Н. Проценко
2. Создание службы боли в многопрофильных НПО
3. Роль анестезиолога и реаниматолога:
 - в акушерстве и гинекологии
 - при острых сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваниях
 - при тяжелой черепно-мозговой и сочетанной травме
 - у детей и взрослых
 - у больных пожилого и старческого возраста
4. Предоперационная терапия боли
5. Стандарты и медицинские услуги в анестезиологии, интенсивной терапии и неотложной медицине
6. Вопросы деонтологии и непрерывное медицинское образование

Председатель:

Хрипун Алексей Иванович

*Руководитель Департамента
здравоохранения города Москвы*

Сопредседатель:

Проценко Денис Николаевич

*Главный внештатный специалист
Департамента здравоохранения города
Москвы по анестезиологии и реаниматологии*

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

Конгресс-центр ЦМТ

(г. Москва, Краснопресненская наб., д.12, подъезд №4, ст. м. «Улица 1905 года»).

www.ar-mos.com



Достижения и перспективы химиопрофилактики рака предстательной железы



В настоящее время активно развивается такое направление онкоурологии, как превентивная терапия рака предстательной железы. Анализируются возможности предотвращения развития рака предстательной железы с помощью соблюдения диеты, приема пищевых добавок и лекарственных препаратов. О перспективах применения эпигаллокатехин-3-галлата как химиопрофилактического агента рассказал председатель секции онкоурологии Европейской ассоциации урологов, президент Итальянского общества урологии Маурицио БРАУЗИ (Maurizio Brausi).

Урология

Как известно, по распространенности рак предстательной железы лидирует среди других онкологических заболеваний у мужчин. Это можно объяснить не только влиянием таких факторов, как курение, загрязнение окружающей среды, но и широким внедрением скрининга с применением теста на уровень простатического специфического антигена и информированностью общественности об этой проблеме. Вопросы профилактики онкологических заболеваний с каждым годом приобретают все большее значение. В онкологии сформировано новое направление химиопревентивной терапии. Химиопревентивная терапия предполагает негативное влияние на какой-либо из этапов канцерогенеза или его блокировку. Канцерогенез характеризуется генетическими

изменениями, которые ведут к нарушению нормативных цепочек, контролирующих пролиферацию (разрастание), апоптоз и дифференциацию клеток. Рак предстательной железы прогрессирует медленно и чаще всего диагностируется у мужчин в пожилом возрасте. Отсрочка начала заболевания на несколько лет позволит снизить заболеваемость, что делает рак предстательной железы идеальной стратегической мишенью для химиопрофилактики.

К химиопрофилактике относят использование синтетических или натуральных фармакологических агентов (медицинских препаратов, витаминов, биологически активных веществ), способных замедлить скорость развития опухолевого процесса, обратить его или полностью подавить. На сегодняшний день имеются экспери-

ментальные и клинические исследования, изучающие возможность влияния на процессы опухолевого роста фитострогенов/изофлавонов, ликопина, витаминов E и D, селена, ингибиторов 5-альфа-редуктазы, торемифена, флутамида, бикалутамида, катехинов.

Катехины – это активные соединения, в больших количествах содержащиеся в сухом веществе настоя зеленого чая. В тех регионах, где традиционно потребляется много зеленого чая, наблюдается более низкая заболеваемость раком предстательной железы¹. Протективный эффект зеленого чая изучался в китайском исследовании на пациентах с гистологически подтвержденной аденокарциномой предстательной железы². Употребление зеленого чая снижало риск развития рака предстательной железы, при этом

¹ Nelson W.G., De-Marzo A.M., Isaacs W.B. Prostate cancer // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 349. P. 366–381.

² 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.

ПростаДоз®

ЗДОРОВЬЕ ПРОСТАТЫ
БЕЗ СКРЫТЫХ УГРОЗ

СИМПТОМЫ



ПОСЛЕДСТВИЯ



ПРОСТАТОПРОТЕКТОР
НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

**ОНКОПРОТЕКТОРНОЕ
ДЕЙСТВИЕ
ДВУХ КОМПОНЕНТОВ**

- **ЭКСТРАКТ TEAVIGO™**
- **ИНДОЛ-3-КАРБИНОЛ**

- Экстракт плодов *Serenoa Repens*
- Цинк • Селен • Витамин Е

МАРКЕТИНГ И ДИСТРИБЬЮЦИЯ: АО «НИЖФАРМ», РФ 603950, Нижний Новгород, ГСП-458, ул.Салганская, 7
Тел.: +7 831 278 8088, факс: +7 831 430 7213. СОГР RU.77.99.11.003.E.005050.06.14.
Имеются противопоказания. Реклама.

STADA
C I S

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



выявляемость рака предстательной железы находилась в обратной зависимости от количества выпитого чая, а также продолжительности и частоты чайных процедур. У пациентов, употреблявших не менее одного литра зеленого чая в сутки, риск развития рака предстательной железы был на 73% ниже, у потребляющих чай на протяжении более 40 лет – на 82%.

К основным катехинам зеленого чая относятся эпигаллокатехин-3-галлат, эпигаллокатехин, эпикатехин-3-галлат и эпикатехин. Наиболее активным является эпигаллокатехин-3-галлат, способный ингибировать 5-альфа-редуктазу, индуцировать апоптоз, подавлять образование и рост раковых клеток, в том числе рак предстательной железы.

Противоопухолевый эффект эпигаллокатехин-3-галлата в отношении трансформированных клеток простаты доказан не только в лабораторных экспериментах, но и в рандомизированных клинических исследованиях.

В 2002 г. в исследованиях *in vitro* эпигаллокатехин-3-галлат индуцировал апоптоз эпителиальных клеток простаты, не оказывая существенного влияния на контрольные образцы³.

Для экспериментального исследования 2004 г. были выбраны мыши с трансгенным раком предстательной железы (модель TRAMP). Животные основной группы получали катехины с питьевой водой, контрольная группа получала только воду. Через 24 недели рак был диагностирован в 100% случаев в контрольной группе и только у 20% особей в основной⁴.

Катехины продемонстрировали мощный химиофилактический потенциал в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании 2006 г. с участием пациентов с простатической интраэпителиальной неоплазией высокой степени (n=60)⁵. Пациенты основной группы в течение года принимали капсулы с экстрактом зеленого чая 600 мг/сут (состав капсул: эпигаллокатехин 5,5%, эпикатехин 12,24%, эпигаллокатехин-3-галлат 51,8%, эпикатехин-3-галлат 6,12%, кофеин 1%), контрольной группы – плацебо. Через год в основной группе была диагностирована только одна злокачественная опухоль (3%), в группе плацебо – девять (30%). Значение суммарных показателей уровня простатического специфического антигена внутри изучаемых групп различались незначительно, при этом в основной группе эти показатели были достоверно ниже, чем в группе плацебо. Следует отметить, что у мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы статистически достоверно снижалась выраженность obstructивных симптомов нарушения мочеиспускания (оценка проводилась по Международному опроснику для оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы (International Prostate Symptom Score)). Прием экстракта зеленого чая хорошо переносился и не вызывал существенных побочных эффектов.

В 2008 г. авторы продолжили исследование и подтвердили тормозящее влияние катехинов зеленого чая в отношении прогрессирования рака предстательной железы⁶. Те же

пациенты с простатической интраэпителиальной неоплазией высокой степени продолжили получать эпигаллокатехин-3-галлат (n=13) и плацебо (n=9) в течение года. В основной группе был диагностирован один случай рака, в контрольной – два (таким образом, всего два и 11 случаев за два года соответственно). Эти результаты свидетельствуют о том, что ингибирование прогрессирования рака предстательной железы, достигнутое в течение одного года введения экстракта зеленого чая, было длительным и позволило снизить заболеваемость почти на 80% (p<0,01). Таким образом, клинические исследования подтвердили высокую эффективность и безопасность катехинов зеленого чая, которые в качестве химиофилактических агентов препятствовали развитию предопухолевых состояний предстательной железы.

Источником эпигаллокатехин-3-галлата может послужить комплекс ПростаДоз, который содержит инновационный экстракт TEAVIGO™. Данный экстракт отличается от других высоким содержанием эпигаллокатехин-3-галлата (94%), в нем отсутствуют кофеин и вредные примеси. Другие биоантипролиферативные и антиоксидантные компоненты комплекса (индол-3-карбинол, экстракт плодов карликовой пальмы, витамин E, цинк, селен) обладают превентивной активностью в отношении рака предстательной железы. ПростаДоз практически не имеет противопоказаний, не оказывает токсического воздействия на организм даже при длительном применении и не вызывает осложнений. ☺

³ Bettuzzi S., Scorcioni F., Astancolle S. et al. Clusterin (SGP-2) transient overexpression decreases proliferation rate of SV40-immortalized human prostate epithelial cells by slowing down cell cycle progression // *Oncogene*. 2002. Vol. 21. № 27. P. 4328–4334.

⁴ Caporali A., Davalli P., Astancolle S. et al. The chemopreventive action of catechins in the TRAMP mouse model of prostate carcinogenesis is accompanied by clusterin over-expression // *Carcinogenesis*. 2004. Vol. 25. № 11. P. 2217–2224.

⁵ Bettuzzi S., Brausi M., Rizzi F. et al. Chemoprevention of human prostate cancer by oral administration of green tea catechins 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.

⁶ 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.

iCONGRESS

11^й конгресс Профессиональной ассоциации андрологов России



25-28 МАЯ 2016, ДАГОМЫС



ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ КОНГРЕССА

- Генитальная хирургия
- Фармакотерапия и профилактика в урологии
- Комплексная и комбинированная терапия в урологии
- Нанотехнологии в андрологии
- Робот-ассистированные операции в уроандрологии
- Нейроандрология
- Онкоурология
- Детская урология
- Лучевые методы диагностики и интервенционные методы лечения в уроандрологии
- Репродуктивная медицина. Роль государства и СМИ в профилактике мужских заболеваний
- Вклад андрологии в развитие российской урологии
- Андрологическая урология как важная составляющая общей урологии
- Особенности российской андрологии и самобытность ее развития

WWW.ICONGRESS-PAAR.RU

SCIENCE
FOR
CONGRESS

Позднее отцовство: обзор повреждающих эякулят механизмов, рисков и стратегий их преодоления

Е.А. Ефремов, Е.В. Касатонова, Я.И. Мельник, В.В. Симаков

Адрес для переписки: Елена Владимировна Касатонова, kasatonova@yandex.ru

В обзоре обобщены данные современных исследований, посвященных медицинским аспектам позднего отцовства. Все большее число пар старшего возраста планируют иметь детей, вероятно, не зная о повышенном риске бесплодия и неблагоприятных репродуктивных исходах. Позднее отцовство ассоциировано с изменением гормонального фона, снижением половой функции и нарушением сперматогенеза. Выявлена связь возраста отца на момент зачатия с повышенным риском повреждения ДНК сперматозоидов, мутаций de novo, невынашиванием беременности, врожденными пороками развития и заболеваниями потомства. Несмотря на то что методы лечения для оптимизации нарушений фертильности в группе мужчин зрелого и пожилого возраста были изучены недостаточно, существует ряд эффективных методик, таких как изменение образа жизни и прием антиоксидантных добавок.

Ключевые слова: позднее отцовство, эякулят, антиоксидантная терапия

Введение

Старение является очень сложным процессом, протекающим у каждого человека индивидуально, поэтому врачи испытывают трудности в обобщении информации о комплексных эффектах старения. Гораздо больше известно о возрастном материнстве и женской роли в репродуктивном успехе, нежели о влиянии мужского фактора в отношении зачатия, вынашивания и здоровья будущего потомства.

Под поздним материнством традиционно понимают первые роды у женщины старше 35 лет

[1]. Статистически значимое ухудшение показателей спермограммы и снижение вероятности зачатия наблюдаются у мужчин после 34 лет и особенно выражены в возрастной группе старше 46 лет [2, 3]. Тем не менее в настоящее время медицинские генетики не рекомендуют указывать верхний предел возраста для мужчин, которые стремятся инициировать беременность у супруги, а Британское общество андрологии (British Andrology Society) и Американское общество репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine)

предлагают ограничить только возраст донора спермы 40 годами [4].

Снижение женской фертильности с возрастом в первую очередь вызвано непреодолимыми факторами, которые невозможно контролировать или изменить: уменьшением числа овариальных фолликулов и ухудшением качества ооцитов [5, 6]. В то же время снижение мужской фертильности с возрастом обусловлено уменьшением уровня андрогенов и ухудшением качества спермы – факторами, которые поддаются частичной коррекции [7–9].

В отличие от менопаузы, которая знаменует прекращение функции яичников в связи с неизбежной потерей женских гамет, сперматогенез продолжается на протяжении всей жизни. Тем не менее старение мужчины действительно оказывает отрицательное воздействие на репродуктивные органы и ткани. У женщин, независимо от возраста, для формирования зрелой яйцеклетки из зиготы требуется в общей сложности 23 клеточных деления. У мужчин около 30 редукционных делений клеток происходит до полового созревания. После полового созревания сперматогенные клетки делятся каждые 16 дней (23 раза в год). Если средний возраст мужского полового созревания составляет 15 лет, то эякулят 70-летнего мужчины производится после 1300 митотических делений. В результате неисправленных оши-

бок при репликации ДНК, которая предшествует каждому делению клеток, часто возникают мутации. Можно предположить, что с возрастом из-за большого числа клеточных делений во время сперматогенеза увеличивается число *de novo* мутаций [10–12]. В этой связи зрелый и пожилой возраст мужчины на момент зачатия может стать причиной формирования у ребенка врожденных дефектов, обусловленных одиночными генными мутациями и хромосомными аномалиями. Позднее отцовство также связывают с психическими заболеваниями и некоторыми злокачественными образованиями [13].

Социально-демографические аспекты

Тенденции последних десятилетий неутешительны. Стремление получить образование и сделать карьеру, увеличение продолжительности жизни, доступность контрацептивов привели к тому, что, с одной стороны, снизилась частота незапланированных беременностей, а с другой – повысился возраст родителей при рождении первого ребенка. Информированность населения о методах вспомогательных репродуктивных технологий и «социальной заморозке» создала иллюзию «репродуктивной подушки безопасности» [14].

В 2008 г. средний возраст первородящих в странах Западной, Южной и Северной Европы, а также Японии составил около 28–29 лет, в Восточной Европе, странах бывшего СССР и в США – в среднем 24–26 лет [15]. По данным социологических исследований, как мужчины, так и женщины планируют рождение ребенка в возрасте, сопряженном с высоким риском бесплодия, невынашивания и другими неблагоприятными репродуктивными исходами. Так, в 2008 г. в Австрии только планировали иметь ребенка 28% женщин и 46% мужчин в возрасте 35–39 лет и 12 и 24% – в возрасте 40–45 лет [16].

Данные о возрасте мужчин на момент зачатия и рождения ребен-

ка немногочисленны и доступны для некоторых развитых стран. В основном возраст отцов превышает средний возраст матерей на три года. Так, в Англии и Уэльсе в 2007 г. средний возраст отцов составлял 32,4 года (у матерей – 29,3 года). После 40 лет становились отцами около 10% мужчин, после 50 – не больше 1,3% [17]. Показатель живорождений в США на 1000 мужчин 45–49 лет увеличился с 6,1 в 1980 г. до 8,2 в 2007 г. [18].

По итогам выборочного наблюдения репродуктивных планов населения, проведенного в 2012 г. Федеральной службой государственной статистики в 30 субъектах Российской Федерации, почти половина респондентов-мужчин (47,8%) при наличии всех необходимых условий хотели бы иметь двоих детей, около четверти (24,3%) – троих. Что касается ожидаемого числа детей, то 18% респондентов намеревались иметь троих и более детей, 47,9% планировали иметь двоих детей, 21,8% мужчин собирались ограничиться одним ребенком (при этом желали иметь единственного ребенка лишь 12,8%). Представленные результаты дают основания говорить о наличии обратной зависимости между оценкой уровня жизни и желаемым числом детей. Среди помех к рождению желаемого числа детей респонденты чаще всего отмечали материальные трудности (39,4%), неуверенность в завтрашнем дне (31,7%) и жилищные проблемы (29,1%). Увеличился интервал между началом супружеской жизни и рождением первого ребенка. У тех, кто рожал первенца в 1990-е гг., он составлял в среднем почти год, в 1995–2009 гг. – 15 месяцев, а в 2011–2015 гг. – 20,3 месяца. Это происходит во многом из-за откладывания регистрации брака [19].

Необходимо отметить, что отсрочка регистрации брака и планирования беременности также увеличивает риск развития или прогрессирования сопутствующих заболеваний, угрожающих

репродуктивному здоровью. Не следует забывать о характерных для молодого возраста онкологических заболеваниях с высоким уровнем летальности и потери репродуктивной функции, например раке яичка, пик выявляемости которого приходится на 30–35 лет [20]. Частота колоректального рака увеличивается на 5,2% ежегодно для белых мужчин 20–29 лет [21]. Кроме того, такие факторы образа жизни, как курение и ожирение, оказывают негативное воздействие с кумулятивным эффектом в течение многих лет [22].

Позднее рождение ребенка влияет на отношения, эмоциональную дистанцию и общение между детьми и родителями, детьми и бабушками и дедушками, однако не оказывает сильных и негативных последствий для психологического и эмоционального благополучия детей [23, 24].

Как и возрастное материнство, возрастное отцовство может иметь серьезные последствия для системы здравоохранения: повышаются затраты на достижение потенциальных последствий для здоровья ребенка [25].

Механизм снижения фертильности и связанных рисков

Старение – многофакторный и сложный процесс – сопровождается прогрессирующим снижением клеточных функций и, следовательно, повышенной восприимчивостью к заболеваниям. Сразу несколько процессов, включая повреждения ДНК и укорочение теломер, приводят к возникновению клеточного старения, или апоптозу [26, 27]. Именно поэтому чем дальше мужчина откладывает отцовство, тем выше риск накопления *de novo* мутации, бесплодия и генетических рисков для потомства [12].

Гормональный фон. Сообщается, что угасание мужской фертильности связано с изменением гормонального фона. Повышенный уровень фолликулостимулирующего гормона сыворотки

крови и сниженный уровень тестостерона являются наиболее распространенными клинически значимыми возрастными изменениями. Растущая с возрастом концентрация сывороточного фолликулостимулирующего гормона у мужчин связана с сокращением функционирующих клеток Сертоли, что сопровождается уменьшением объема яичек и утолщением базальной мембраны семенных канальцев [28]. А.М. Mahmoud и соавт. установили, что у мужчин в возрасте >75 лет средний объем яичек был на 31% меньше, чем у мужчин 18–40 лет [29]. Число клеток Лейдига, отвечающих за продукцию тестостерона, у мужчин 50–76 лет в среднем вдвое меньше, чем у мужчин 20–48 лет, что играет ключевую роль в возникновении андропазузы [30, 31]. Возрастной андрогенный дефицит приводит к снижению либидо и качества жизни. Несмотря на то что эти симптомы напрямую не связаны с фертильностью, недостаточная сексуальная активность может быть одной из причин бесплодия [32].

Фрагментация ДНК. Одна из основных теорий старения – свободнорадикальная – рассматривает этот процесс как результат накопления неустраненных повреждений ДНК, вызванных окислительным стрессом. Такие повреждения связывают со старением многих соматических тканей, и яички не являются исключением [33, 34]. При повреждении ДНК наблюдается блок транскрипции и клеточного цикла, мутагенез и гибель клеток [35]. Любое из этих последствий фрагментации ДНК может привести к нарушению сперматогенеза, мутациям в зародышевой линии и в конечном счете стать причиной переходящих потомству генетических дефектов.

Доказано, что по мере старения, с одной стороны, копятся активные формы кислорода (АФК), с другой – снижается уровень естественных антиоксидантов, вследствие чего нарушается баланс в системе антиоксидантной

защиты [36, 37]. Дисбаланс ведет к накоплению повреждений ДНК в герминогенных клетках, что вызывает изменения экспрессии генов с возрастом. Кроме того, старение, по всей видимости, снижает способность герминогенных клеток к восстановлению такого повреждения, что становится причиной образования сперматозоидов с повышенным уровнем фрагментации ДНК [38].

S.I. Moskovtsev и соавт. сообщили, что фрагментация ДНК гораздо чаще встречалась у мужчин старше 45 лет, причем индекс фрагментации ДНК в этой возрастной группе в два раза превышал таковой у мужчин 30–44 лет [39]. M. Spano и соавт. также наблюдали количественное удвоение повреждений ДНК сперматозоидов у мужчин от 25 до 55 лет (n=215), планирующих инициировать беременность у партнерши [40]. В подтверждение этих выводов N.P. Singh и соавт. сообщили, что у мужчин 36–57 лет процент сперматозоидов с высоким уровнем повреждений ДНК был значительно выше, чем у мужчин 20–35 лет. Они также отметили связанное с возрастом снижение интенсивности апоптоза и предположили, что это результат менее эффективных вследствие старения процессов отбора клеток сперматозоидов [41]. Апоптоз герминогенных клеток в ходе сперматогенеза является нормой, однако этот процесс может быть менее эффективным у пожилых мужчин, что приводит к высвобождению большего количества сперматозоидов с поврежденной ДНК [42]. В недавнем метаанализе в 2015 г. S.L. Johnson и соавт. сравнили результаты 26 исследований с участием 10 220 мужчин и также сделали вывод о значительной корреляции возраста мужчины и выраженности фрагментации ДНК [25].

Длина теломер. Укорочение концевых участков хромосом (теломер) с возрастом можно считать предполагаемой причиной нарушенного сперматогенеза и мужского бесплодия, однако подтверждение причинно-следственной

связи требует дополнительных исследований. С каждым клеточным делением концевые участки укорачиваются, при достижении критической длины клетки прекращают делиться или погибают. Несколько исследований сообщают о выраженной достоверной положительной корреляции между возрастом отца и укорочением лейкоцитарных теломер у ребенка, что может сказаться на продолжительности жизни и фертильности потомства [43–46]. Выявлена положительная связь между длиной теломер и количеством сперматозоидов, а также длиной теломер и возрастом отца [47, 48].

Мутации de novo. У мужчин старшей возрастной группы вероятность зачатия ребенка с редкими тяжелыми заболеваниями высока. A. Kong и соавт. сообщили о положительной корреляции между возрастом и частотой мутаций de novo. По их оценкам, наследуемость мутаций в потомстве связана с возрастом отца и прирастает двумя парами оснований в год (4%) [12]. У мужчин 20 лет сперма подвергается 150 хромосомным репликациям, 50 лет – 840 репликациям [49–51]. Вследствие этого повышается вероятность ошибок репликации в зародышевой линии, ведущей к накоплению мутаций, и, следовательно, увеличивается потенциальная частота мутаций в сперматозоидах [12]. Проблема, связанная с процессами репликации и репарации ДНК, усугубляется по мере старения мужчины [52].

Хромосомные анеуплоидии. Большинство анеуплоидных эмбрионов с аномальным набором хромосом умирают в утробе матери, и, следовательно, хромосомные анеуплоидии являются частой причиной неудачного исхода беременности. Тем не менее 1% анеуплоидных беременностей заканчиваются живорождением, на долю которого приходится большое количество случаев умственной отсталости и/или врожденных дефектов [53, 54]. В среднем 10% клеток спермы здорового мужчины имеют хромосомные анеуплоидии

дии, число которых увеличивается с возрастом [55, 56]. G.C. McIntosh и соавт. сообщили о повышении риска анеуплоидии вдвое среди мужчин 50 лет и старше по сравнению с мужчинами 25–29 лет [57].

Параметры эякулята

Зрелый и пожилой возраст мужчин связывают со снижением рождаемости и низким качеством эякулята, в частности с уменьшением объема спермы, нарушением подвижности и морфологии сперматозоидов. Большинство исследований показали, что старение ведет к негативным изменениям в параметрах семенной жидкости. Так, свой негативный вклад вносят возрастная сосудистая недостаточность, сопутствующие заболевания (например, сахарный диабет и гипертензия), хронические инфекции (например, простатит), ожирение, гормональная недостаточность и дисфункция добавочных желез [58–61]. По данным W.J. Hellstrom и соавт., у мужчин в возрасте 45–47,8 года средний объем спермы составляет 2,8 мл, а в возрасте от 56,6 до 80,1 года – уже 1,95 мл [62]. E. Levitas и соавт. в 2007 г., проведя ретроспективный обзор, установили, что пик объема спермы приходится на 30–35 лет ($3,5 \pm 1,8$ мл), значительно снижаясь после 55 лет ($2,2 \pm 1,2$ мл) [63]. В некоторых исследованиях наблюдалось уменьшение концентрации сперматозоидов с возрастом [64–66]. J. Auger и соавт. продемонстрировали снижение концентрации сперматозоидов на 3,3% в год или 66%-ное снижение в период с 30 до 50 лет [66]. W. Cardona Maya и соавт. обследовали 1364 мужчин и определили, что общее количество сперматозоидов обратно пропорционально возрасту [67]. J.R. Kovacs и соавт. резюмировали, что в то время как связь концентрации спермы и возраста неубедительна, общее количество сперматозоидов, по всей видимости, снижается с возрастом [14]. По данным большинства исследований, с возрастом мужчины также коррелирует моторика спермато-

зоидов [60, 62, 63, 66]. В частности, J. Auger и соавт. показали снижение подвижности сперматозоидов на 0,6% в каждый год жизни [66]. E. Levitas и соавт. обнаружили, что пик подвижности приходится на возраст моложе 25 лет ($44,4 \pm 21\%$), низкая подвижность наблюдалась в исследовании у мужчин старше 55 лет ($24,8 \pm 18\%$) [63].

Данные о взаимосвязи возраста мужчины и морфологии сперматозоидов трудно интерпретировать, учитывая, что критерии морфологии менялись с течением времени и единых референсных величин лабораторных показателей не существует. Большинство исследований указывают на снижение с возрастом доли нормальных форм сперматозоидов [60, 66, 68]. J. Auger и соавт. определили потерю доли нормальных форм на 0,9% в год и снижение до 4% нормальных форм у мужчин от 50 лет и старше и 22% для мужчин моложе 30 лет [66].

Тем не менее наличие нормозооспермии не всегда является предиктором репродуктивного успеха у мужчин в возрасте. В исследовании M. Das и соавт. больше половины мужчин (53%) с нормозооспермией страдали идиопатическим бесплодием. Авторы обнаружили, что индекс фрагментации ДНК был значительно выше у мужчин с нормозооспермией в группе старшего возраста (≥ 40 лет) по сравнению с более молодыми мужчинами (< 40 лет). Кроме того, высокие уровни повреждений ДНК спермы ($> 30\%$) встречались значительно чаще у мужчин 40 лет и старше (17 против 3% у мужчин моложе 40 лет) [69]. Последнее крупное исследование было выполнено S. Belloc и соавт. В общей сложности из когорты 4345 мужчин, обратившихся по поводу бесплодия, были отобраны 1974 с нормозооспермией. Индекс фрагментации ДНК положительно коррелировал с возрастом ($r = 0,17$) и отрицательно – с прогрессивной подвижностью сперматозоидов ($r = -0,26$). У 5% мужчин с нормозооспермией выявлен высокий индекс фрагментации ДНК ($> 30\%$) [70].

Время достижения естественной беременности

По данным W.C. Ford и соавт., мужчины в парах, которым удалось зачать в течение 12 месяцев, были значительно моложе мужчин в парах, которым потребовалось больше времени. Среднее время достижения беременности в парах, где мужчины были моложе 25 лет, составило чуть более 4,5 месяца, после 40 лет – 24 месяца. Был сделан вывод о том, что отношение шансов для зачатия в течение 12 месяцев снижается на 3% на каждый год жизни мужчины [71]. В другом исследовании вероятность клинической беременности для здоровой пары, где оба партнера были в возрасте 35 лет, в наиболее благоприятный день цикла достигала 0,29, а для 35-летней женщины с 40-летним партнером снижалась до 0,18 [72].

В обзорном исследовании M.A. Hassan и соавт. установили пятикратное увеличение времени, которое требовалось для достижения беременности в паре, если мужчина был старше 45 лет. Более того, в сравнении с женщинами, партнеры которых были моложе 25 лет, женщины в парах, где мужчина был старше 45 лет, в 4,6 раза чаще не достигали беременности после одного года регулярной половой жизни без контрацепции, и в 12,5 раза чаще им требовалось для достижения беременности свыше двух лет [73].

Вспомогательные репродуктивные технологии

Как было показано выше, положительные корреляции с возрастом мужчины (особенно > 50 лет) были зарегистрированы для увеличения фрагментации ДНК сперматозоидов и ухудшения подвижности сперматозоидов. Это ведет к снижению вероятности наступления беременности в паре и повышению частоты невынашивания, поддерживая общее негативное влияние старения на успешные исходы вспомогательных репродуктивных технологий [39, 41, 74–76]. Повреждение ДНК сперматозоидов неблагоприятно влияет на исход

Уремия

внутриматочной инсеминации и в меньшей степени на показатели достижения беременности при ЭКО, но не ЭКО/ИКСИ [77–79]. Женщины, чьи партнеры были моложе 30 лет, на 50% чаще достигали беременности при использовании внутриматочной инсеминации по сравнению с женщинами, партнеры которых были старше 35 лет [80]. H.S. Klonoff-Cohen и L. Natarajan отметили, что частота наступления беременности у женщины зависела от возраста партнера. Каждый последующий год возраста мужчины повышал шансы недостижения беременности в паре на 11% и увеличивал шансы мертворождения на 12% [81].

Повреждение ДНК сперматозоидов также было связано с низким качеством и темпами развития эмбриона [79]. M.A. Baker и соавт. выявили отрицательную корреляцию между повышенным уровнем АФК в сперме и уровнем оплодотворений, качеством эмбрионов и наступлением клинической беременности [82]. В другом исследовании наблюдалось замедление темпов деления бластоцисты в присутствии АФК с высоким индексом фрагментации ДНК эмбриона, что приводило к низкой частоте достижения клинической беременности [83].

По данным систематического обзора и метаанализа исследований результатов ЭКО и ИКСИ, пов-

реждение ДНК спермы значительно увеличивало риск невынашивания беременности после ЭКО и ИКСИ [79]. Повышенный уровень эмбрионов низкого качества и невынашиваний при мужском факторе бесплодия и повреждениях ДНК сперматозоидов в программах ЭКО и ИКСИ некоторые авторы объясняют хромосомной анеуплоидией сперматозоидов [84, 85].

J. García-Ferreuga и соавт. в 2015 г. показали, что группа мужчин 50 лет и старше имела значительно большее количество сперматозоидов с поврежденной ДНК, более низкий уровень развития бластоцисты и более высокие показатели анеуплоидии эмбрионов по сравнению с двумя другими оцениваемыми группами ($p < 0,05$) (рисунок) [86].

Многие авторы высказывали предположение о том, что процесс отбора сперматозоида во время ИКСИ позволит уменьшить возможные нежелательные эффекты повреждения ДНК и улучшить исходы методов вспомогательных репродуктивных технологий [78]. Тем не менее отбор морфологически нормальных сперматозоидов из образца с высоким уровнем фрагментации ДНК не гарантирует более низкий уровень повреждений ДНК в этом морфологически нормальном сперматозоиде, по крайней мере данные литературы по этому вопросу противоречивы [58, 87].

Последствия для беременности и перинатальные исходы

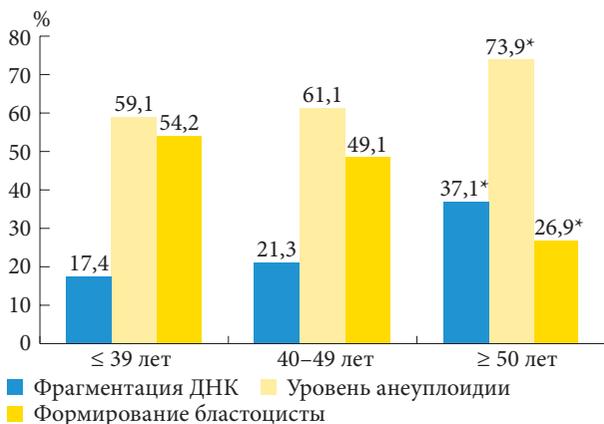
В ряде крупных исследований было обнаружено, что возраст мужчины связан с повышенным риском потери плода после достижения естественной беременности [88–91]. Так, исследование «случай – контроль» с участием 13 865 женщин показало, что возраст отца 40 лет и старше на момент зачатия в значительной степени связан с невынашиванием беременности, независимо от возраста матери и некоторых других факторов [89]. R. Slama и соавт. сообщили, что у партнерш мужчин старше

45 лет риск самопроизвольного абортa был почти в два раза выше, чем у женщин, забеременевших от мужчин моложе 25 лет. Возраст мужчины > 40 лет становится негативным фактором в отношении невынашивания при условии, что женщина старше 30 лет [88, 91].

Риск преэклампсии возрастает у женщин, забеременевших от мужчин моложе 25 и старше 35 лет, по сравнению с женщинами, партнеры которых были в возрасте 25–34 лет. Это было показано в Иерусалимском перинатальном исследовании ($n = 81\,213$) с уровнем преэклампсии 1,6%. Коэффициент отношения шансов для мужчин в возрасте 35–44 лет равнялся 1,24 (95% ДИ 1,05–1,46), для мужчин 45 лет и старше – 1,80 (95% ДИ 1,40–2,31), тогда как для мужчин до 25 лет – 1,25 (95% ДИ 1,04–1,51) [92].

Достаточно много известно о влиянии генов отца на нормальное развитие и функционирование плаценты, однако вопрос о том, как сказывается возраст мужчины при зачатии на патологии и частоте отслойки плаценты, освещен крайне скудно [93–95]. По данным A.P. Alio и соавт., у женщин, забеременевших от мужчин старше 45 лет, чаще имеют место гипертензия, отслойка плаценты и неправильное предлежание плаценты в ходе беременности. Авторы также выявили наивысшие показатели мертворождений и рождений детей с низким весом для этой возрастной группы мужчин [93].

В некоторых исследованиях обнаружена взаимосвязь возраста мужчин при зачатии и частоты преждевременных родов [93, 94–98]. J.L. Zhu и соавт. проанализировали данные 70 347 одноплодных рождений в Дании. Отношение шансов для преждевременных родов (34–37 недель) у женщин 20–24 лет при беременностях от мужчин старше 50 лет было в 2,1 раза выше (95% ДИ 1,3–3,5), чем от мужчин 20–24 лет. Отношение шансов для очень ранних родов (22–27 недель) для женщин, партнеры которых на момент зачатия были старше 50 лет, составило 3,4 (95% ДИ 1,0–



* $p < 0,05$ по отношению к группам ≤ 39 и 40–49 лет.

Рисунок. Фрагментация ДНК сперматозоидов, уровень анеуплоидии, формирование бластоцисты в зависимости от возраста мужчины

11,0). В то же время при исключении детей с врожденными пороками развития корреляция между возрастом отца и преждевременными родами уменьшилась [96]. Проанализировав 1 510 823 истории рождения в Италии, P. Astolfi и соавт. показали сходные эффекты с более высоким увеличением отношения шансов для преждевременных родов. Самый высокий показатель отношения шансов – 1,91 (95% ДИ 1,08–3,38) – был выявлен в группе пар, где возраст женщин составлял 20–24 года, а мужчин – 45–49 лет, по сравнению с контрольной группой пар, где женщины были того же возраста, а мужчины были в возрасте 25–29 лет [97, 98]. У детей, родившихся от мужчин старше 50 лет, риск ранней неонатальной гибели (≤ 20 недель беременности) и поздней неонатальной смерти увеличивался с коэффициентом 1,38 и 3,94 соответственно [99]. Сообщается, что вероятность кесарева сечения была вдвое выше в парах, где женщина была старше 35 лет и мужчина старше 40 лет, по сравнению с парами, где обоим родителям было по 20–29 лет [100].

Последствия для потомства

Чем старше мужчина на момент зачатия, тем выше риск возникновения у его детей врожденных дефектов, обусловленных генными и геномными мутациями и хромосомными аномалиями. Возраст

мужчин коррелирует с повышенным риском развития аутосомно-доминантных заболеваний, нейрокогнитивных расстройств и злокачественных новообразований у их детей. Некоторые из наиболее распространенных заболеваний потомства, которые могут быть связаны со зрелым и пожилым возрастом мужчины на момент зачатия, приведены в таблице [10, 99].

Q. Yang и соавт. выполнили популяционное ретроспективное когортное исследование 5 213 248 случаев рождений в США за 1999–2000 гг. Риск врожденных дефектов повышался на 15% в группе детей, где возраст отцов при зачатии превышал 50 лет. Скорректированные отношения шансов для любого врожденного дефекта составили 1,04, 1,08, 1,08 и 1,15 соответственно для детей, рожденных от отцов в возрасте 30–35, 40–44, 45–49 и старше 50 лет (тест для тренда, $p=0,0155$), по сравнению с детьми, рожденными от отцов в возрасте 25–29 лет. Позднее отцовство ассоциировалось с повышенным риском развития у ребенка пороков сердца, трахеопищеводного свища, атрезии пищевода, других аномалий соединительной ткани и опорно-двигательного аппарата [101].

Наиболее подробно изучены в связи с поздним отцовством точечные мутации, вызванные заменой одиночных пар оснований

ДНК. Так, наблюдался повышенный риск мутаций рецептора фактора роста фибробластов FGFR2 и FGFR3, связанных с повышенным риском возникновения ахондроплазии и синдрома Аперта соответственно [102, 103]. Мутация гена RET, которая вызывает синдром множественной эндокринной неоплазии, – еще один пример генетического нарушения почти исключительно отцовского происхождения, которое существенно зависит от возраста мужчины при зачатии [104].

Была предположена связь между ростом заболеваемости раком у детей и возрастом их отцов на момент зачатия. Так, например, детская лейкемия имеет общепопуляционный риск 1:25 000, а для детей отцов старшей группы он возрастает до 1:17 000 с относительным риском 1,5 [105]. Увеличение заболеваемости неходжкинской лимфомой было зарегистрировано в случаях позднего отцовства, независимо от возраста матери [106, 107]. Аналогичные данные в отношении педиатрических опухолей центральной нервной системы были зарегистрированы В.Н. Yip и соавт., риск развития составил 1:21302 по сравнению с общим риском для населения 1:36 000 [108]. В Северной Корее изучили риск развития рака молочной железы женщин, чьи отцы на момент зачатия были старше 40 лет. Выявлено 1,6-кратное увеличение

Таблица. Генетические заболевания потомства, которые могут быть связаны со зрелым и пожилым возрастом отца на момент зачатия

Заболевание	Возраст отца, лет	Относительный риск	Популяционный риск	Скорректированный риск
Ахондроплазия	> 50	7,8	1:15 000	1:1923
Синдром Аперта	> 50	9,5	1:50 000	1:5263
Синдром Пфайфера	> 50	6	1:100 000	1:16 666
Синдром Крузона	> 50	8	1:50 000	1:6250
Нейрофиброматоз	> 50	3,7	1:3000–1:4000	1:810–1:1080
Ретинобластома	> 45	3	1:15 000–1:20 000	1:5000–1:6667
Синдром Дауна	40–44	1,37	1:1200	1:876
Синдром Клайнфельтера	> 50	1,6	1:500 мужчин	1:312 мужчин
Эпилепсия	40–45	1,3	1:100	1:77
Рак груди	> 40	1,6	1:8,5	1:5,3
Лейкемия	> 40	1,14	1:25 000	1:21 930
Опухоли центральной нервной системы	> 40	1,69	1:36 000	1:21 302

частоты рака молочной железы по сравнению с теми, чьи отцы на момент зачатия были моложе 30 лет. Авторы объясняют этот результат укорочением длины теломер у потомства возрастных отцов [109]. Шизофрения и другие психические расстройства как следствия позднего отцовства, возможно, являются результатом *de novo* мутаций, которые обуславливаются ошибками копирования ДНК [110]. Расстройство аутистического спектра у ребенка имеет значительную связь с возрастом отца на момент зачатия [111]. У детей, родившихся от мужчин в возрасте 40 лет и старше, в 5,75 раза ($p < 0,001$) чаще выявляются расстройства аутистического спектра по сравнению с потомством мужчин моложе 30 лет. J.E. Buizer-Voskamp и соавт. на основании исследования голландского реестра 14 231 пациента и 56 924 контрольных случаев сообщают, что у мужчин старше 40 лет шансы иметь ребенка с расстройством аутистического спектра в 3,3 раза выше, чем у мужчин моложе 20 лет. Авторы также выявили достоверную связь возраста отца на момент зачатия > 35 лет (отношение шансов = 1,27) с риском развития шизофрении у детей [112]. К тем же выводам относительно заболеваемости шизофренией пришли V. Miller и соавт. Относительный риск для самой возрастной группы отцов (≥ 50 лет) в исследовании составил 1,66 по сравнению с более молодыми отцами. Процент относительного риска составил 10% для мужчин старше 30 лет и 5% для мужчин моложе 25 лет [113]. Кроме того, изучалось влияние позднего отцовства на развитие других психоневрологических заболеваний, таких как биполярное расстройство и эпилепсия. Дети, рожденные от мужчин 55 лет и старше, страдали биполярным расстройством в 1,37 раза чаще, чем дети, рожденные от мужчин 20–24 лет [114]. M. Vestergaard и соавт. в популяционном исследовании когорты 96 654 детей показали, что у отцов в возрасте от 35 лет и старше вероятность иметь

ребенка с эпилепсией несколько больше, чем у отцов в возрасте 25–29 лет [115].

Стратегии преодоления

Среди факторов, которые могут негативно влиять на качество спермы, отмечают агрессивную внешнюю среду, варикоцеле, системные и эндокринные причины, такие как сахарный диабет, ожирение и метаболический синдром. Необходимо помнить о коррелирующей соответственно возрасту мужчины более длительной экспозиции негативных факторов: табакокурения, употребления алкоголя, неполноценного питания, хронических заболеваний, способных нарушить целостность ДНК сперматозоидов.

Цикл развития сперматозоида составляет 72–76 дней, то есть при выявлении и смягчении подпадающих коррекции факторов можно ожидать улучшения некоторых параметров эякулята уже через три месяца адекватной прегравидарной подготовки. Улучшение мужского здоровья до зачатия может повысить частоту благоприятных исходов беременностей путем повышения мужского биологического и генетического вклада в зачатие и вынашивание потомства [116, 117].

Образ жизни и хронические заболевания

Посещение бань и саун, ношение тесного белья и малоподвижный образ жизни ведут к гипертермии органов мошонки. При гипертермии наблюдается снижение количества сперматозоидов и их прогрессивной подвижности, растет выраженность окислительного стресса [118].

Ксенобиотики, полихлорированные бифенилы, длительная экспозиция выхлопными газами снижают качество эякулята и повышают индекс фрагментации ДНК [119]. Такие повреждения, как правило, приводят к бесплодию и привычному невынашиванию беременности [120]. Кадмий и свинец являются основными токсичными тяжелыми металлами внешней среды, кото-

рые вызывают неблагоприятные последствия для здоровья человека и животных [121]. Вклад негативного воздействия электромагнитного излучения растет с увеличением спроса на устройства связи. У животных, подвергшихся воздействию электромагнитного излучения, были зарегистрированы повышенный уровень продуктов перекисного окисления липидов, недостаток антиоксидантов, таких как мелатонин, витамин E и глутатионпероксидаза [122].

Социальные привычки изучены довольно подробно. Установлена сильная связь между курением и ухудшением качества спермы [123–125]. Табакокурение ассоциировано с более низким количеством сперматозоидов с нормальной морфологией и уровнем тестостерона. Никотин и смолы, существенно повышая окислительное повреждение ДНК, угнетают систему антиоксидантной защиты [123]. Психологический стресс прежде всего снижает сывороточный уровень общего тестостерона с вторичным повышением в сыворотке крови уровней лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, тем самым изменяя качество спермы. В этой связи психотерапия стресса является оправданным шагом для мужчин с бесплодием. Стресс также приводит к нарушению гомеостаза и несбалансированности антиоксидантного статуса, нарушая целостность ДНК [126, 127].

Хронические заболевания являются стрессом для организма и так или иначе влияют на фертильность, поэтому крайне важно при планировании беременности добиться их компенсации или ремиссии у обоих партнеров. Следует помнить, что некоторые лекарственные препараты также могут вызывать изменения параметров эякулята [128].

Исследования фертильности мужчин при метаболическом синдроме и ожирении показали, что увеличение индекса массы тела ассоциировалось со снижением объема яичек, низким количеством сперматозоидов, нарушением их подвижности,

повышенной фрагментацией ДНК сперматозоидов, низким уровнем тестостерона в сыворотке крови, снижением либидо и эректильной дисфункцией [129–131].

Плохо контролируемый сахарный диабет также связан с угнетением сперматогенеза. Выявлена положительная корреляция между уровнем глюкозы в сыворотке крови и индексом фрагментации ДНК сперматозоидов и отрицательная – с общей антиоксидантной способностью эякулята [132, 133].

В сравнительном исследовании выявлено повышение индекса фрагментации ДНК, а также снижение подвижности сперматозоидов и низкая их жизнеспособность в группе мужчин с артериальной гипертензией по сравнению с мужчинами, имеющими нормальное артериальное давление [134].

Антиоксидантная терапия

Ожидаемое нарастание окислительных процессов с возрастом обуславливает тот факт, что пожилые люди более склонны к АФК-индуцированной дисфункции эякулята [37, 135]. В зрелом возрасте отсутствие естественных антиоксидантных защитных механизмов (вследствие распространенной витаминно-минеральной недостаточности) может усугублять последствия окислительного стресса, сопутствующего старению [136]. Дефицит семенных антиоксидантов, которые защищают клетки от повреждения, индуцированного свободными радикалами (в общей когорте бесплодных мужчин), обосновывает назначение бесплодным мужчинам комплексов антиоксидантов [70]. Следует отметить, что в пользу назначения оральных антиоксидантов свидетельствует отсутствие серьезных побочных эффектов [137].

В идеале пероральный антиоксидант должен достигать высоких концентраций в репродуктивном тракте и восполнять дефицит элементов, жизненно важных для сперматогенеза. Антиоксидантная добавка должна усиливать способность семенной плазмы к поглощению и снижению уровня АФК [138].

Тем не менее производство АФК не должно быть полностью подавлено, поскольку это может привести к нарушению нормальной функции сперматозоида (например, низкие уровни АФК необходимы для процессов капацитации и гиперактивации) [149–151].

Добиться равномерного замедленного высвобождения и создания оптимальной концентрации, не подавляющей естественные процессы функционирования клеток, совместить жир- и водорастворимые антиоксидантные компоненты – первоочередные задачи при разработке комбинированных оральных добавок. Это оказалось возможным благодаря использованию нанотехнологии Actilease – микрокапсулирование, или разделение активных ингредиентов на микроскопические наночастицы. Данная технология используется при производстве препарата АндроДоз.

Исследования показали, что пероральная терапия антиоксидантами, как правило, значительно улучшает параметры эякулята. Предполагается, что витаминные добавки могут быть особенно эффективны у мужчин зрелого возраста [152]. Некоторые из разработок показали положительный эффект приема пероральных витаминов и антиоксидантов мужчинами с бесплодием. Эти исследования продемонстрировали благоприятное влияние на параметры эякулята. Во многих работах наблюдалось повышение частоты достижения беременностей у женщин, чьи партнеры получали витамины А и Е, селен, цинк, L-карнитин и коэнзим Q₁₀ [128, 143–169].

Следует отметить удачное сочетание компонентов в препарате АндроДоз. При приеме препарата достигается восстановление концентрации требуемых для сперматогенеза метаболических кофакторов, аминокислот, витаминов, микронутриентов: L-аргинина, L-карнитина, L-карнозина, коэнзима Q₁₀, глицерризиновой кислоты, цинка, витамина Е, витамина А, селена. Некоторые компоненты

АндроДоза проявляют синергизм, то есть при использовании в комбинации действуют намного сильнее и обуславливают выраженный эффект в гораздо более низких дозах, чем при применении по отдельности.

L-карнитин. Антиоксидант. Играет роль в подвижности сперматозоидов [143]. Повышает клеточную энергию в митохондриях, защищает мембраны сперматозоидов и ДНК от апоптоза, индуцированного АФК [144]. L-карнитин естественным образом присутствует в придатке яичка и семенной плазме, поддерживая подвижность сперматозоидов и их созревание [145].

L-аргинин. Биологически активный изомер условно незаменимой аминокислоты аргинина. Белки семенной жидкости почти на 80% состоят из L-аргинина, и его дефицит может приводить к нарушению сперматогенеза и бесплодию. L-аргинин благотворно влияет на здоровье предстательной железы, усиливает сперматогенез, участвует в упаковке ДНК сперматозоидов [146, 147]. Кроме того, L-аргинин активно участвует в регуляции эректильной функции. Будучи предшественником оксида азота, поддерживает хороший ток крови в мужских половых органах, способствует нормализации эрекции [148].

Коэнзим Q₁₀ (убихинон). Мощный антиоксидант, способный восстанавливать активность других антиоксидантов, в частности альфа-токоферола (витамина Е), обладает доказанным клинически исследованиями синергизмом с L-карнитином. Убихинон показал себя как достаточно эффективное средство при идиопатической олигоастенотератозооспермии (ОАТ-синдроме), улучшая подвижность, концентрацию и морфологию сперматозоидов. Кроме того, установлено, что Q₁₀ влияет на экспрессию генов, участвующих в передаче сигналов клеточного человека, процессах метаболизма и внутриклеточного транспорта. Убихинон ингибирует перекисное окисление липидов клеточных

мембран, обеспечивая сохранность ДНК [149–151].

L-карнозин. Природный компонент тканей человека, мощный водорастворимый антиоксидант. Усиливает эффект жирорастворимых антиоксидантов, таких как альфа-токоферол [152]. В эксперименте нейтрализовал тяжелые металлы, предотвращал отравление организма различными токсинами [153]. Защищает репродуктивную систему от вредных воздействий, стимулирует сперматогенез и улучшает подвижность сперматозоидов [154].

Селен (Se). Важен для метаболизма тестостерона, составная часть митохондриальной капсулы сперматозоида. Применение селена субфертильными пациентами статистически значительно повышало подвижность сперматозоидов [155]. Селен также может защищать от окислительного повреждения ДНК в клетках спермы человека. Имеет выраженный синергетический эффект с витаминами А и Е, уменьшает их распад, снижая при этом потребность организма в данных витаминах. В опытах на мышах комбинация селена и витамина Е продемонстрировала защитный эффект в отношении сперматозоидов в условиях окислительного стресса и апоптоза после гипертермии [156]. **Солодка голая (Glycyrrhiza glabra).** Корни и корневища солодки содержат глицирризиновую кислоту, а также флавоноиды, в совокупности оказывающие противовирусное, противогрибковое, противовоспалительное, противоаллергическое, иммуномодулирующее, тонизирующее действие [157]. Глицирризиновая кислота подавляет активность компонента свертывающей системы – тромбина, в том числе присутствующего в сперме и участвующего в процессе ее сгущения, обладает муколитическим действием, уменьшая вязкость и увеличивая объем эякулята [158]. Благодаря мощному антиоксидантному эффекту способствует снижению фрагментации ДНК клеток [159].

Пюрамакс (Puramex) ZN (лактат цинка). Молочнокислая форма

цинка, наиболее легко усваиваемая в пищеварительном тракте. Цинк активирует глутатионпероксидазу, необходимую для нормального созревания и подвижности сперматозоидов, а также участвует в регуляции активности других ферментов спермоплазмы, способствует регуляции процессов коагуляции и разжижения эякулята [160]. Дефицит цинка может приводить к серьезному повреждению яичек: атрофии канальцев и торможению дифференцировки сперматид [161]. Использование цинка как мощнейшего антиоксиданта и стимулятора клеточного деления считается перспективным методом лечения мужчин, страдающих бесплодием, вызванным токсичными компонентами сигаретного дыма [124]. Витамины А и Е – синергисты цинка, взаимно биохимически усиливают метаболизм и терапевтический эффект [162, 163].

Витамин Е (токоферол). Предотвращает повреждение клеточных стенок, нейтрализуя пероксид водорода и другие АФК. Необходим для роста новых клеток, нормального функционирования иммунной системы. Доказано, что прием витамина Е снижает значение коэффициента окислительного стресса в ткани яичек, повышает подвижность сперматозоидов и положительно влияет на их способность проникать в яйцеклетку [164]. Витамин Е проявляет синергизм с ретинолом и селеном [165, 166].

Витамин А (ретинол). Защищает клеточные мембраны от окисления, влияет на синтез белков и поддерживает репродуктивную функцию, участвует в дифференцировке половых клеток. Витамин А в семенной жидкости необходим для нормального сперматогенеза и поддержания подвижности сперматозоидов. Кроме того, витамин А улучшает усвоение цинка и усиливает его антиоксидантное действие [167].

В российском многоцентровом открытом исследовании через три месяца от начала приема АндроДоза было отмечено статистически значимое повышение

общего количества активно подвижных сперматозоидов (А + В). По окончании терапии количество патологических форм сперматозоидов снизилось на 26,32% ($p = 0,0001$). Данный показатель нормализовался у 100% пациентов с исходным критическим увеличением ($> 96\%$ патологических форм). Кроме того, на фоне приема АндроДоза достоверно повысился уровень ингибина В. К моменту завершения курса 87,6% пациентов отметили хорошие и выраженный эффект от проведенной терапии [168].

По данным другого российского открытого сравнительного исследования, прием АндроДоза пациентами с идиопатической патоспермией в течение трех месяцев приводил к увеличению объема эякулята на 45,7%, концентрации сперматозоидов – на 18,5%, общей их подвижности – на 33,7%, активной подвижности – на 38,4% и количества морфологически нормальных форм – на 50% [169]. Таким образом, применение добавки АндроДоз способствует улучшению подвижности сперматозоидов и количества жизнеспособных форм, обуславливает нормализацию вязкости эякулята, увеличивает уровень тестостерона. В исследованиях было продемонстрировано снижение выраженности окислительного стресса и индекса фрагментации ДНК на фоне приема компонентов препарата. С учетом механизмов повреждения сперматогенной функции с возрастом, это может служить обоснованием для преградиварной подготовки мужчин старше 35 лет даже при отсутствии патологии эякулята.

Варикоцелеэктомия

Варикоцеле отводят роль одной из основных причин бесплодия у мужчин, но вопрос о механизмах повреждающего действия остается открытым. У пациентов с варикоцеле изменения сперматогенеза объясняют несколькими факторами: рефлюксом из почечной вены токсических метаболитов, гипоксией яичек из-за венозного застоя,

Чтобы посадить дерево
и вырастить сына,
необходимо



ЗДОРОВОЕ СЕМЬЯ



Сбалансированный комплекс для улучшения мужской фертильности

Позволяет нормализовать
параметры спермограммы^{1,2}

Рекомендован для подготовки
к процедурам ВРТ (ЭКО, ИКСИ)²

Доказанная эффективность в рамках
многоцентрового исследования¹



1 - Многоцентровое открытое исследование эффективности и безопасности многокомпонентного комплекса «АндроДоз[®]», капсулы, у пациентов с патоспермией, 2013 г

2 - «Применение препарата АндроДоз у мужчин с нарушением фертильности», д.м.н., проф. Неймарк А.И. / Андрология и генитальная хирургия – 2013 - №4 – С. 49-52

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

реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

RU.77.99.11.003.E.016993.12.12

гормональной дисфункцией, венозной гипертензией и гипертермией [170]. Для этой категории пациентов характерны повышенное содержание в эякуляте АФК и сниженная общая антиоксидантная активность [171]. Кроме того, у мужчин с нормоспермией и варикоцеле выявляется повышенный индекс фрагментации ДНК [172]. В некоторых исследованиях было показано, что варикоцелэктомия может быть полезна для пожилых мужчин с нарушением репродуктивной функции [173–175]. А. Zini и соавт. провели исследование с участием 115 мужчин в возрасте от 40 лет и старше и 466 мужчин моложе 40 лет с клиническим варикоцеле и бесплодием. Не было выявлено существенных различий в исходных параметрах спермы и частоты спонтанных беременностей у партнерш пациентов, перенесших варикоцелэктомию, в группах моложе 40 лет и 40 лет и старше (39 против 49% соответственно). Тем не менее скорость достижения спонтанной беременности у женщин, партнеры которых были в возрасте 40 лет и старше и подверглись варикоцелэктомии, была значительно выше, чем у женщин, чьи партнеры от 40 лет и старше входили в контрольную группу и не получили хирургическое лечение (49 против 21% соответственно, $p < 0,05$) [176]. Многоцентровое исследование Всемирной организации здравоохранения показало, что мужчины с длительно установленным диагнозом варикоцеле (более 30 лет) имели значительно более низкие уровни тестостерона по сравнению с молодыми мужчинами. Было выдвинуто предположение о дисфункции клеток Лейдига как о механизме бесплодия [177]. Однако связь варикоцелэктомии и выраженности окислительного стресса оценивается не так однозначно. Некоторые исследования показали, что процент достижения беременностей был сопоставим в парах, где мужчинам была выполнена операция, и в парах, где мужчины не получали хирургическое лечение [178].

P.D. Kantarzi и соавт. рекомендуют избегать хирургического вмешательства в случае хронического варикоцеле у мужчин пожилого возраста [179].

Вариоцелэктомия и применение витамина E и коэнзима Q₁₀ привели к более эффективному восстановлению параметров эякулята, нежели оперативное вмешательство без приема микронутриентов [180–182].

Было проведено российское исследование, где в качестве послеоперационной медикаментозной поддержки больных, перенесших рентгенэндоваскулярную склеротерапию тестикулярных вен, использовалась комплексная антиоксидантная добавка АндроДоз. У мужчин, перенесших варикоцелэктомию и принимавших АндроДоз, наблюдались восстановление параметров эякулята, улучшение морфологии, увеличение концентрации и прогрессивной подвижности сперматозоидов в отличие от пациентов группы контроля ($p < 0,001$) [183].

Криоконсервация, или «социальная заморозка»

Тенденция отсрочки родительства в связи с немедицинскими и социально-культурными причинами влияет на репродуктивный успех из-за возрастного снижения рождаемости. В то время как вопрос о процедуре и сроках криоконсервации ооцитов интенсивно обсуждается, эффектам старения мужских половых клеток практически не уделяется внимания. Криоконсервация сперматозоидов здоровых мужчин по социальным показаниям – «социальная заморозка» предложена как вариант сохранения фертильности и эпигенетической целостности сперматозоидов для пар, которые откладывают планирование детей. Генетическая консультация рекомендуется для пар, в которых мужчина старше 40 лет [184].

Заключение

В исследованиях были продемонстрированы различные молекулярные механизмы и их

эффекты, ассоциированные с возрастом мужчины: мутации ДНК, хромосомные aberrации и эпигенетические модификации. Разнообразные этиологические факторы были связаны с повышением уровня повреждения ДНК сперматозоидов. Эти молекулярные процессы ведут к изменениям в гормональном профиле половых гормонов, снижают качество эякулята и способствуют развитию мужского бесплодия. Эти изменения также несут ответственность за различные виды врожденных заболеваний и имеют отрицательную корреляцию с благоприятными репродуктивными исходами естественного зачатия или методов вспомогательных репродуктивных технологий [185].

Мужчинам зрелого и пожилого возраста, которые планируют иметь детей, следует рассказать о рисках для потенциального здоровья будущего потомства. В настоящее время нет скрининга или диагностических алгоритмов и панелей, направленных на диагностику у детей заболеваний, связанных с возрастом отца при зачатии. Несмотря на то что большое количество тестов доступны для оценки различных аспектов целостности ДНК, выполнение данных тестов не рекомендуется комитетом Американского сообщества репродуктивной медицины. Результат исследования фрагментации ДНК не может повлиять на терапию, поскольку в арсенале урологов и андрологов из доказанно эффективных методик имеются только варикоцелэктомия и антиоксидантная терапия. Дискретной точки отсчета, с которой начинается возрастное отцовство, нет, однако пары должны быть информированы о том, что риск развития заболеваний у потомства будет возрастать, поскольку напрямую зависит от возраста отца. Несмотря на повышенный риск, беременность с участием возрастного отца следует наблюдать, как и любую другую, в соответствии с рекомендованными принципами пренатальной диагностики и ведения беременности [4, 186].

Литература

1. *Balasz J., Gratacós E.* Delayed childbearing: effects on fertility and the outcome of pregnancy // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 24. № 3. P. 187–193.
2. *Stone B.A., Alex A., Werlin L.B., Marrs R.P.* Age thresholds for changes in semen parameters in men // *Fertil. Steril.* 2013. Vol. 100. № 4. P. 952–958.
3. *Molina R.I., Martini A.C., Tissera A. et al.* Semen quality and aging: analysis of 9.168 samples in Cordoba, Argentina // *Arch. Esp. Urol.* 2010. Vol. 63. № 3. P. 214–222.
4. *Toriello H.V., Meck J.M.* Statement on guidance for genetic counseling in advanced paternal age // *Genet. Med.* 2008. Vol. 10. № 6. P. 457–460.
5. *Baird D.T., Collins J., Egozcue J. et al.* Fertility and ageing // *Hum. Reprod. Update.* 2005. Vol. 11. № 3. P. 261–276.
6. *Broekmans F.J., Knauff E.A., te Velde E.R. et al.* Female reproductive ageing: current knowledge and future trends // *Trends Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 18. № 2. P. 58–65.
7. *Kühnert B., Nieschlag E.* Reproductive function of the ageing male // *Hum. Reprod. Update.* 2004. Vol. 10. № 4. P. 327–339.
8. *De La Rochebrochard E., de Mouzon J., Thépot F., Thonneau P.* Fathers over 40 and increased failure to conceive: the lessons of in vitro fertilization in France // *Fertil. Steril.* 2006. Vol. 85. № 5. P. 1420–1424.
9. *Sartorius G.A., Nieschlag E.* Paternal age and reproduction // *Hum. Reprod. Update.* 2010. Vol. 16. № 1. P. 65–79.
10. *Ramasamy R., Chiba K., Butler P., Lamb D.J.* Male biological clock: a critical analysis of advanced paternal age // *Fertil. Steril.* 2015. Vol. 103. № 6. P. 1402–1406.
11. *Wiener-Megnazi Z., Auslender R., Dirnfeld M.* Advanced paternal age and reproductive outcome // *Asian J. Androl.* 2012. Vol. 14. № 1. P. 69–76.
12. *Kong A., Frigge M.L., Masson G. et al.* Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk // *Nature.* 2012. Vol. 488. № 7412. P. 471–475.
13. *Aitken R.J., Krausz C.* Oxidative stress, DNA damage and the Y chromosome // *Reproduction.* 2001. Vol. 122. № 4. P. 497–506.
14. *Kovac J.R., Addai J., Smith R.P. et al.* The effects of advanced paternal age on fertility // *Asian J. Andrology.* 2013. Vol. 15. № 6. P. 723–728.
15. *Mathews T.J., Hamilton B.E.* Delayed childbearing: more women are having their first child later in life // *NCHS Data Brief.* 2009. Vol. 21. P. 1–8.
16. *Sobotka T.* Shifting parenthood to advanced reproductive ages: trends, causes and consequences // *A young generation under pressure? / ed. by J.C. Tremmel.* Germany: Springer-Verlag Berlin-Heidelberg, 2010. P. 129–154.
17. *Schmidt L., Sobotka T., Bentzen J.G., Nyboe Andersen A.* Demographic and medical consequences of the postponement of parenthood // *Hum. Reprod. Update.* 2012. Vol. 18. № 1. P. 29–43.
18. *Martin J.A., Hamilton B.E., Ventura S.J. et al.* Births: final data for 2009 // *Natl. Vital Stat. Rep.* 2011. Vol. 60. № 1. P. 1–70.
19. Аналитический отчет по итогам выборочного наблюдения репродуктивных планов населения // www.gks.ru/free_doc/2012/demo/orp.doc.
20. *Ehrlich Y., Margel D., Lubin M.A., Baniel J.* Advances in the treatment of testicular cancer // *Transl. Androl. Urol.* 2015. Vol. 4. № 3. P. 381–390.
21. *Siegel R.L., Jemal A., Ward E.M.* Increase in incidence of colorectal cancer among young men and women in the United States // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2009. Vol. 18. № 6. P. 1695–1698.
22. *Opuwari C.S., Henkel R.R.* An Update on Oxidative Damage to Spermatozoa and Oocytes // *Biomed. Res. Int.* 2016. Vol. 2016. ID 9540142.
23. *Rossi A.S.* Aging and parenthood in the middle years // *Life Span Development and Behavior.* Vol. 3 / ed. by P.B. Baltes, O.G. Brim. New York: Academic Press, 1980. P. 137–205.
24. *Boivin J., Rice F., Haya D. et al.* Associations between maternal older age, family environment and parent and child wellbeing in families using assisted reproductive techniques to conceive // *Soc. Sci. Med.* 2009. Vol. 68. № 11. P. 1948–1955.
25. *Johnson S.L., Dunleavy J., Gemmell N.J., Nakagawa S.* Consistent age-dependent declines in human semen quality: a systematic review and meta-analysis // *Ageing Res. Rev.* 2015. Vol. 19. P. 22–33.
26. *Fumagalli M., Rossiello F., Clerici M. et al.* Telomeric DNA damage is irreparable and causes persistent DNA-damage-response activation // *Nat. Cell Biol.* 2012. Vol. 14. № 4. P. 355–365.
27. *Rossiello F., Herbig U., Longhese M.P. et al.* Irreparable telomeric DNA damage and persistent DDR signalling as a shared causative mechanism of cellular senescence and ageing // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2014. Vol. 26C. P. 89–95.
28. *Johnson L., Grumbles J.S., Bagheri A., Petty C.S.* Increased germ cell degeneration during postprophase of meiosis is related to increased serum follicle-stimulating hormone concentrations and reduced daily sperm production in aged men // *Biol. Reprod.* 1990. Vol. 42. № 2. P. 281–287.
29. *Mahmoud A.M., Goemaere S., El-Garem Y. et al.* Testicular volume in relation to hormonal indices of gonadal function in community-dwelling elderly men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. № 1. P. 179–184.
30. *Neaves W.B., Johnson L., Porter J.C.* Leydig cell numbers, daily sperm production, and serum gonadotropin levels in aging men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1984. Vol. 59. № 4. P. 756–763.
31. *Mastrogiacomo I., Feghali G., Foresta C., Ruzza G.* Andropause: incidence and pathogenesis // *Arch. Androl.* 1982. Vol. 9. № 4. P. 293–296.
32. *Handelsman D.J.* Male reproductive ageing: human fertility, androgens and hormone dependent disease // *Novartis Found. Symp.* 2002. Vol. 242. P. 66–77, discussion 77–81.
33. *Brasnjevic I., Hof P.R., Steinbusch H.W., Schmitz C.* Accumulation of nuclear DNA damage or neuron loss: molecular basis for a new approach to understanding selective neuronal vulnerability in neurodegenerative diseases // *DNA Repair (Amst.).* 2008. Vol. 7. № 7. P. 1087–1097.

34. Møller P., Løhr M., Folkmann J.K. *et al.* Aging and oxidatively damaged nuclear DNA in animal organs // *Free Radic. Biol. Med.* 2010. Vol. 48. № 10. P. 1275–1285.
35. Essers J., Vermeulen W., Houtsmuller A.B. DNA damage repair: anytime, anywhere? // *Curr. Opin. Cell Biol.* 2006. Vol. 18. № 3. P. 240–246.
36. Vázquez-Memije M.E., Capin R., Tolosa A., El-Hafidi M. Analysis of age-associated changes in mitochondrial free radical generation by rat testis // *Mol. Cell Biochem.* 2008. Vol. 307. № 1–2. P. 23–30.
37. Weir C.P., Robaire B. Spermatozoa have decreased antioxidant enzymatic capacity and increased reactive oxygen species production during aging in the Brown Norway rat // *J. Androl.* 2007. Vol. 28. № 2. P. 229–240.
38. Paul C., Nagano M., Robaire B. Aging results in differential regulation of DNA repair pathways in pachytene spermatocytes in the Brown Norway Rat // *Biol. Reprod.* 2011. Vol. 85. № 6. P. 1269–1278.
39. Moskovtsev S.I., Willis J., Mullen J.B. Age-related decline in sperm deoxyribonucleic acid integrity in patients evaluated for male infertility // *Fertil. Steril.* 2006. Vol. 85. № 2. P. 496–499.
40. Spanò M., Bonde J.P., Hjöllund H.I. *et al.* Sperm chromatin damage impairs human fertility. The Danish First Pregnancy Planner Study Team // *Fertil. Steril.* 2000. Vol. 73. № 1. P. 43–50.
41. Singh N.P., Muller C.H., Berger R.E. Effects of age on DNA double-strand breaks and apoptosis in human sperm // *Fertil. Steril.* 2003. Vol. 80. № 6. P. 1420–1430.
42. Print C.G., Loveland K.L. Germ cell suicide: new insights into apoptosis during spermatogenesis // *Bioessays.* 2000. Vol. 22. № 5. P. 423–430.
43. Unryn B.M., Cook L.S., Riabowol K.T. Paternal age is positively linked to telomere length of children // *Aging Cell.* 2005. Vol. 4. № 2. P. 97–101.
44. DeMeyer T., Rietzschel E.R., DeBuyzere M.L. *et al.* Paternal age at birth is an important determinant of offspring telomere length // *Hum. Mol. Genet.* 2007. Vol. 16. № 24. P. 3097–3102.
45. Njajou O.T., Cawthon R.M., Damcott C.M. *et al.* Telomere length is paternally inherited and is associated with parental lifespan // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007. Vol. 104. № 29. P. 12135–12139.
46. Prescott J., Du M., Wong J.Y. *et al.* Paternal age at birth is associated with offspring leukocyte telomere length in the nurses' health study // *Hum. Reprod.* 2012. Vol. 27. № 12. P. 3622–3631.
47. Ferlin A., Rampazzo E., Rocca M.S. *et al.* In young men sperm telomere length is related to sperm number and parental age // *Hum. Reprod.* 2013. Vol. 28. № 12. P. 3370–3376.
48. Thilagavathi J., Kumar M., Mishra S.S. *et al.* Analysis of sperm telomere length in men with idiopathic infertility // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013. Vol. 287. № 4. P. 803–807.
49. Vogel F., Rathenber R. Spontaneous mutation in man // *Adv. Hum. Genet.* 1975. Vol. 5. P. 223–318.
50. Drost J.B., Lee W.R. Biological basis of germline mutation: comparisons of spontaneous germline mutation rates among drosophila, mouse, and human // *Environ. Mol. Mutagen.* 1995. Vol. 25. Suppl. 26. P. 48–64.
51. Sharma R., Agarwal A., Rohra V.K. *et al.* Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2015. Vol. 13. ID 35.
52. Crow J.F. The origins, patterns and implications of human spontaneous mutation // *Nat. Rev. Genet.* 2000. Vol. 1. № 1. P. 40–47.
53. Templado C., Donate A., Giraldo J. *et al.* Advanced age increases chromosome structural abnormalities in human spermatozoa // *Eur. J. Hum. Genet.* 2011. Vol. 19. № 2. P. 145–151.
54. Hassold T., Hunt P. To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy // *Nat. Rev. Genet.* 2001. Vol. 2. № 4. P. 280–291.
55. Regan L., Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage // *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2000. Vol. 14. № 5. P. 839–854.
56. Griffin D.K., Abruzzo M.A., Millie E.A. *et al.* Sex ratio in normal and disomic sperm: evidence that the extra chromosome 21 preferentially segregates with the Y chromosome // *Am. J. Hum. Genet.* 1996. Vol. 59. № 5. P. 1108–1113.
57. McIntosh G.C., Olshan A.F., Baird P.A. Paternal age and the risk of birth defects in offspring // *Epidemiology.* 1995. Vol. 6. № 3. P. 282–288.
58. Hammoud A.O., Wilde N., Gibson M. *et al.* Male obesity and alteration in sperm parameters // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 90. № 6. P. 2222–2225.
59. Jensen T.K., Andersson A.M., Jorgensen N. *et al.* Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1558 Danish men // *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 82. № 4. P. 863–870.
60. Rolf C., Kenkel S., Nieschlag E. Age-related disease pattern in infertile men: increasing incidence of infections in older patients // *Andrologia.* 2002. Vol. 34. № 4. P. 209–217.
61. Heshmat S., Lo K.C. Evaluation and treatment of ejaculatory duct obstruction in infertile men // *Can. J. Urol.* 2006. Vol. 13. Suppl. 1. P. 18–21.
62. Hellstrom W.J., Overstreet J.W., Sikka S.C. *et al.* Semen and sperm reference ranges for men 45 years of age and older // *J. Androl.* 2006. Vol. 27. № 3. P. 421–428.
63. Levitas E., Lunenfeld E., Weisz N. *et al.* Relationship between age and semen parameters in men with normal sperm concentration: analysis of 6022 semen samples // *Andrologia.* 2007. Vol. 39. № 2. P. 45–50.
64. Centola G.M., Eberly S. Seasonal variations and age-related changes in human sperm count, motility, motion parameters, morphology, and white blood cell concentration // *Fertil. Steril.* 1999. Vol. 72. № 5. P. 803–808.
65. Haidl G., Jung A., Schill W.B. Ageing and sperm function // *Hum. Reprod.* 1996. Vol. 11. № 3. P. 558–560.
66. Auger J., Kunstmann J.M., Czyglik F., Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 332. № 5. P. 281–285.
67. Cardona Maya W., Berdugo J., Cadavid Jaramillo A. The effects of male age on semen parameters: analysis of 1364 men attending an andrology center // *Aging Male.* 2009. Vol. 12. № 4. P. 100–103.

68. *Bujan L., Mansat A., Pontonnier F., Mieuisset R.* Time series analysis of sperm concentration in fertile men in Toulouse, France between 1977 and 1992 // *BMJ*. 1996. Vol. 312. № 7029. P. 471–472.
69. *Das M., Al-Hathal N., San-Gabriel M. et al.* High prevalence of isolated sperm DNA damage in infertile men with advanced paternal age // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2013. Vol. 30. № 6. P. 843–848.
70. *Belloc S., Benkhalifa M., Cohen-Bacrie M. et al.* Sperm deoxyribonucleic acid damage in normozoospermic men is related to age and sperm progressive motility // *Fertil. Steril.* 2014. Vol. 101. № 6. P. 1588–1593.
71. *Ford W.C., North K., Taylor H. et al.* Increasing paternal age is associated with delayed conception in a large population of fertile couples: evidence for declining fecundity in older men The ALSPAC Study Team (Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood) // *Hum. Reprod.* 2000. Vol. 15. № 8. P. 1703–1708.
72. *Dunson D.B., Colombo B., Baird D.D.* Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle // *Hum. Reprod.* 2002. Vol. 17. № 5. P. 1399–1403.
73. *Hassan M.A., Killick S.R.* Effect of male age on fertility: evidence for the decline in male fertility with increasing age // *Fertil. Steril.* 2003. Vol. 79. Suppl. 3. P. 1520–1527.
74. *Zhao J., Zhang Q., Wang Y., Li Y.* Whether sperm deoxyribonucleic acid fragmentation has an effect on pregnancy and miscarriage after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis // *Fertil. Steril.* 2014. Vol. 102. № 4. P. 998–1005.
75. *Luna M., Finkler E., Barritt J. et al.* Paternal age and assisted reproductive technology outcome in ovum recipients // *Fertil. Steril.* 2009. Vol. 92. № 5. P. 1772–1775.
76. *Katib A.A., Al-Hawsawi K., Motair W., Bawa A.M.* Secondary infertility and the aging male, overview // *Cent. European J. Urol.* 2014. Vol. 67. № 2. P. 184–188.
77. *Collins J.A., Barnhart K.T., Schlegel P.N.* Do sperm DNA integrity tests predict pregnancy with in vitro fertilization? // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 89. № 4. P. 823–831.
78. *Gandini L., Lombardo F., Paoli D. et al.* Full-term pregnancies achieved with ICSI despite high levels of sperm chromatin damage // *Hum. Reprod.* 2004. Vol. 19. № 6. P. 1409–1417.
79. *Zini A.* Are sperm chromatin and DNA defects relevant in the clinic? // *Syst. Biol. Reprod. Med.* 2011. Vol. 57. № 1–2. P. 78–85.
80. *Mathieu C., Ecochard R., Bied V. et al.* Cumulative conception rate following intrauterine artificial insemination with husband's spermatozoa: influence of husband's age // *Hum. Reprod.* 1995. Vol. 10. № 5. P. 1090–1097.
81. *Klonoff-Cohen H.S., Natarajan L.* The effect of advancing paternal age on pregnancy and live birth rates in couples undergoing in vitro fertilization or gamete intrafallopian transfer // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 191. № 2. P. 507–514.
82. *Baker M.A., Aitken R.J.* Reactive oxygen species in spermatozoa: methods for monitoring and significance for the origins of genetic disease and infertility // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2005. Vol. 3. ID 67.
83. *Du Plessis S.S., Makker K., Desai N.R., Agarwal A.* Impact of oxidative stress on IVF // *Expert Rev. Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 3. № 4. P. 539–554.
84. *Bronet F., Martínez E., Gaytán M. et al.* Sperm DNA fragmentation index does not correlate with the sperm or embryo aneuploidy rate in recurrent miscarriage or implantation failure patients // *Hum. Reprod.* 2012. Vol. 27. № 7. P. 1922–1929.
85. *Muriel L., Goyanes V., Segrelles E. et al.* Increased aneuploidy rate in sperm with fragmented DNA as determined by the sperm chromatin dispersion (SCD) test and FISH analysis // *J. Androl.* 2007. Vol. 28. № 1. P. 38–49.
86. *García-Ferreira J., Luna D., Villegas L. et al.* High aneuploidy rates observed in embryos derived from donated oocytes are related to male aging and high percentages of sperm DNA fragmentation // *Clin. Med. Insights Reprod. Health.* 2015. Vol. 9. P. 21–27.
87. *Avendaño C., Oehninger S.* DNA fragmentation in morphologically normal spermatozoa: how much should we be concerned in the ICSI era? // *J. Androl.* 2011. Vol. 32. № 4. P. 356–363.
88. *De la Rochebrochard E., Thonneau P.* Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European study // *Hum. Reprod.* 2002. Vol. 17. № 6. P. 1649–1656.
89. *Kleinhaus K., Perrin M., Friedlander Y. et al.* Paternal age and spontaneous abortion // *Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 108. № 2. P. 369–377.
90. *Selvin S., Garfinkel J.* Paternal age, maternal age and birth order and the risk of a fetal loss // *Hum. Biol.* 1976. Vol. 48. № 1. P. 223–230.
91. *Slama R., Bouyer J., Windham G. et al.* Influence of paternal age on the risk of spontaneous abortion // *Am. J. Epidemiol.* 2005. Vol. 161. № 9. P. 816–823.
92. *Harlap S., Paltiel O., Deutsch L. et al.* Paternal age and preeclampsia // *Epidemiology.* 2002. Vol. 13. № 6. P. 660–667.
93. *Alio A.P., Salihu H.M., McIntosh C. et al.* The effect of paternal age on fetal birth outcomes // *Am. J. Men's Health.* 2012. Vol. 6. № 5. P. 427–435.
94. *Isles A.R., Holland A.J.* Imprinted genes and mother-offspring interactions // *Early Hum. Dev.* 2005. Vol. 81. № 1. P. 73–77.
95. *Wagschal A., Feil R.* Genomic imprinting in the placenta // *Cytogenet. Genome Res.* 2006. Vol. 113. № 1–4. P. 90–98.
96. *Zhu J.L., Madsen K.M., Vestergaard M. et al.* Paternal age and preterm birth // *Epidemiology.* 2005. Vol. 16. № 2. P. 259–262.
97. *Astolfi P., Zonta L.A.* Risks of preterm delivery and association with maternal age, birth order, and fetal gender // *Hum. Reprod.* 1999. Vol. 14. № 11. P. 2891–2894.
98. *Astolfi P., De Pasquale A., Zonta L.* Late childbearing and its impact on adverse pregnancy outcome: stillbirth, preterm delivery and low birth weight // *Rev. Epidemiol. Sante Publique.* 2005. Vol. 53. Spec. № 2. P. 2S97–105.
99. *Nybo Andersen A.M., Hansen K.D., Andersen P.K., Davey Smith G.* Advanced paternal age and risk of fetal death: a cohort study // *Am. J. Epidemiol.* 2004. Vol. 160. № 12. P. 1214–1222.

100. Tang C.H., Wu M.P., Liu J.T. et al. Delayed parenthood and the risk of cesarean delivery – is paternal age an independent risk factor? // *Birth*. 2006. Vol. 33. № 1. P. 18–26.
101. Yang Q., Wen S.W., Leader A. et al. Paternal age and birth defects: how strong is the association // *Hum. Reprod*. 2007. Vol. 22. № 3. P. 696–701.
102. Wynn J., King T.M., Gambello M.J. et al. Mortality in achondroplasia study: a 42-year follow-up // *Am. J. Med. Genet. A*. 2007. Vol. 143A. № 21. P. 2502–2511.
103. Wilkie A.O., Slaney S.F., Oldridge M. et al. Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome // *Nat. Genet*. 1995. Vol. 9. № 2. P. 165–172.
104. Johnson L., Zane R.S., Petty C.S., Neaves W.B. Quantification of the human Sertoli cell population: its distribution, relation to germ cell numbers, and age-related decline // *Biol. Reprod*. 1984. Vol. 31. № 4. P. 785–795.
105. Murray L., McCarron P., Bailie K. et al. Association of early life factors and acute lymphoblastic leukaemia in childhood: historical cohort study // *Br. J. Cancer*. 2002. Vol. 86. № 3. P. 356–361.
106. Hemminki K., Kyyrönen P., Vaittinen P. Parental age as a risk factor of childhood leukemia and brain cancer in offspring // *Epidemiology*. 1999. Vol. 10. № 3. P. 271–275.
107. Lu Y., Ma H., Sullivan-Halley J. et al. Parents' ages at birth and risk of adult-onset hematologic malignancies among female teachers in California // *Am. J. Epidemiol*. 2010. Vol. 171. № 12. P. 1262–1269.
108. Yip B.H., Pawitan Y., Czene K. Parental age and risk of childhood cancers: a population-based cohort study from Sweden // *Int. J. Epidemiol*. 2006. Vol. 35. № 6. P. 1495–1503.
109. Choi J.Y., Lee K.M., Park S.K. et al. Association of paternal age at birth and the risk of breast cancer in offspring: a case control study // *BMC Cancer*. 2005. Vol. 5. ID 143.
110. Kirov G., Pocklington A.J., Holmans P. et al. De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia // *Mol. Psychiatry*. 2012. Vol. 17. № 2. P. 142–153.
111. Reichenberg A., Gross R., Weiser M. et al. Advancing paternal age and autism // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2006. Vol. 63. № 9. P. 1026–1032.
112. Buizer-Voskamp J.E., Laan W., Staal W.G. et al. Paternal age and psychiatric disorders: findings from a Dutch population registry // *Schizophr. Res*. 2011. Vol. 129. № 2–3. P. 128–132.
113. Miller B., Messias E., Miettunen J. et al. Meta-analysis of paternal age and schizophrenia risk in male versus female offspring // *Schizophr. Bull*. 2010. Vol. 37. № 5. P. 1039–1047.
114. Frans E.M., Sandin S., Reichenberg A. et al. Advancing paternal age and bipolar disorder // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2008. Vol. 65. № 9. P. 1034–1040.
115. Vestergaard M., Mork A., Madsen K.M., Olsen J. Paternal age and epilepsy in the offspring // *Eur. J. Epidemiol*. 2005. Vol. 20. № 12. P. 1003–1005.
116. Amann R.P. The cycle of the seminiferous epithelium in humans: a need to revisit? // *J. Androl*. 2008. Vol. 29. № 5. P. 469–487.
117. Saleh R.A., Agarwal A., Nada E.A. et al. Negative effects of increased sperm DNA damage in relation to seminal oxidative stress in men with idiopathic and male factor infertility // *Fertil. Steril*. 2003. Vol. 79. Suppl. 3. P. 1597–1605.
118. Rao M., Zhao X.L., Yang J. et al. Effect of transient scrotal hyperthermia on sperm parameters, seminal plasma biochemical markers, and oxidative stress in men // *Asian J. Androl*. 2015. Vol. 17. № 4. P. 668–675.
119. Calogero A.E., La Vignera S., Condorelli R.A. et al. Environmental car exhaust pollution damages human sperm chromatin and DNA // *J. Endocrinol. Invest*. 2011. Vol. 34. № 6. P. e139–143.
120. Hauser R. The environment and male fertility: recent research on emerging chemicals and semen quality // *Semin. Reprod. Med*. 2006. Vol. 24. № 3. P. 156–167.
121. Zhai Q., Narbad A., Chen W. Dietary strategies for the treatment of cadmium and lead toxicity // *Nutrients*. 2015. Vol. 7. № 1. P. 552–571.
122. Nazıroğlu M., Yüksel M., Köse S.A., Özkaya M.O. Recent reports of Wi-Fi and mobile phone-induced radiation on oxidative stress and reproductive signaling pathways in females and males // *J. Membr. Biol*. 2013. Vol. 246. № 12. P. 869–875.
123. Yousefniapasha Y., Jorsaraei G., Gholinezhadchari M. et al. Nitric oxide levels and total antioxidant capacity in the seminal plasma of infertile smoking men // *Cell J*. 2015. Vol. 17. № 1. P. 129–136.
124. Garcia P.C., Piffer R.C., Gerardin D.C. et al. Could zinc prevent reproductive alterations caused by cigarette smoke in male rats? // *Reprod. Fertil. Dev*. 2012. Vol. 24. № 4. P. 559–567.
125. Sofikitis N., Miyagawa I., Dimitriadis D. et al. Effects of smoking on testicular function, semen quality and sperm fertilizing capacity // *J. Urol*. 1995. Vol. 154. № 3. P. 1030–1034.
126. Bhongade M.B., Prasad S., Jiloha R.C. et al. Effect of psychological stress on fertility hormones and seminal quality in male partners of infertile couples // *Andrologia*. 2015. Vol. 47. № 3. P. 336–342.
127. Sahin E., Gümüşlü S. Stress-dependent induction of protein oxidation, lipid peroxidation and anti-oxidants in peripheral tissues of rats: comparison of three stress models (immobilization, cold and immobilization-cold) // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 2007. Vol. 34. № 5–6. P. 425–431.
128. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems / National Collaborating Centre for Women's and Children's Health UK. London, 2013. P. 74–75.
129. Ramlau-Hansen C.H., Thulstrup A.M., Nohr E.A. et al. Subfecundity in overweight and obese couples // *Hum. Reprod*. 2007. Vol. 22. № 6. P. 1634–1637.
130. Kapoor D., Clarke S., Channer K.S., Jones T.H. Erectile dysfunction is associated with low bioactive testosterone levels and visceral adiposity in men with type 2 diabetes // *Int. J. Androl*. 2007. Vol. 30. № 6. P. 500–507.
131. Bakos H.W., Mitchell M., Setchell B.P., Lane M. The effect of paternal diet-induced obesity on sperm function and fertilization in a mouse model // *Int. J. Androl*. 2011. Vol. 34. № 5. Pt. 1. P. 402–410.

132. Omu A.E., Kehinde E., Al-Azemi M.K. et al. The effects of diabetes mellitus on the ontogeny of human sperm: the role for antioxidants // *Androl. Update*. 2007. Vol. 1. P. 157–164.
133. Agbaje M., Rogers D.A., McVicar C.M. et al. Insulin dependent diabetes mellitus: implications for male reproductive function // *Hum. Reprod*. 2007. Vol. 22. № 7. P. 1871–1877.
134. Muciaccia B., Pensini S., Culasso F. et al. Higher clusterin immunolabeling and sperm DNA damage levels in hypertensive men compared with controls // *Hum. Reprod*. 2012. Vol. 27. № 8. P. 2267–2276.
135. Zubkova E.V., Wade M., Robaire B. Changes in spermatozoal chromatin packaging and susceptibility to oxidative challenge during aging // *Fertil. Steril*. 2005. Vol. 84. Suppl. 2. P. 1191–1198.
136. Blumberg J.B. The free radical theory of aging // *The Science of Geriatrics*. Vol. 1 / ed. by J.E. Morley, H.J. Armbrrecht, R.M. Coe, B. Vellas. New York: Springer Publisher, 2000. P. 57–74.
137. Henkel R.R. Leukocytes and oxidative stress: dilemma for sperm function and male fertility // *Asian J. Androl*. 2011. Vol. 13. № 1. P. 43–52.
138. Zini A., San Gabriel M., Baazeem A. Antioxidants and sperm DNA damage: a clinical perspective // *J. Assist. Reprod. Genet*. 2009. Vol. 26. № 8. P. 427–432.
139. Aitken R.J., Paterson M., Fisher H. et al. Redox regulation of tyrosine phosphorylation in human spermatozoa and its role in the control of human sperm function // *J. Cell Sci*. 1995. Vol. 108. Pt. 5. P. 2017–2025.
140. De Lamirande E., Jiang H., Zini A. et al. Reactive oxygen species and sperm physiology // *Rev. Reprod*. 1997. Vol. 2. № 1. P. 48–54.
141. Zini A., De Lamirande E., Gagnon C. Low levels of nitric oxide promote human sperm capacitation in vitro // *J. Androl*. 1995. Vol. 16. № 5. P. 424–431.
142. Schmid T.E., Eskenazi B., Marchetti F. et al. Micronutrients intake is associated with improved sperm DNA quality in older men // *Fertil. Steril*. 2012. Vol. 98. № 5. P. 1130–1137.
143. Abd-Allah A.R., Helal G.K., Al-Yahya A.A. et al. Pro-inflammatory and oxidative stress pathways which compromise sperm motility and survival may be altered by L-carnitine // *Oxid. Med. Cell Longev*. 2009. Vol. 2. № 2. P. 73–81.
144. Agarwal A., Nallella K.P., Allamaneni S.S., Said T.M. Role of antioxidants in treatment of male infertility: an overview of the literature // *Reprod. Biomed Online*. 2004. Vol. 8. № 6. P. 616–627.
145. Costa M., Canale D., Filicori M. et al. L-carnitine in idiopathic asthenozoospermia: a multicenter study // *Andrologia*. 1994. Vol. 26. № 3. P. 155–159.
146. DeRouchey J.E., Rau D.C. Role of amino acid insertions on intermolecular forces between arginine peptide condensed DNA helices: implications for protamine-DNA packaging in sperm // *J. Biol. Chem*. 2011. Vol. 286. № 49. P. 41985–41992.
147. Scibona M., Meschini P., Capparelli S. et al. L-arginine and male infertility // *Minerva Urol. Nefrol*. 1994. Vol. 46. № 4. P. 251–253.
148. Förstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function // *Eur. Heart J*. 2012. Vol. 33. № 7. P. 829–837, 837a–837d.
149. Safarinejad M.R., Safarinejad S., Shafiei N., Safarinejad S. Effects of the reduced form of coenzyme Q10 (ubiquinol) on semen parameters in men with idiopathic infertility: a double-blind, placebo controlled, randomized study // *J. Urol*. 2012. Vol. 188. № 2. P. 526–531.
150. Littarru G.P., Tiano L. Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q10: recent developments // *Mol. Biotechnol*. 2007. Vol. 37. № 1. P. 31–37.
151. Abad C., Amengual M.J., Gosálvez J. et al. Effects of oral antioxidant treatment upon the dynamics of human sperm DNA fragmentation and subpopulations of sperm with highly degraded DNA // *Andrologia*. 2013. Vol. 45. № 3. P. 211–216.
152. Павлов А.Р., Ревина А.А., Дупин А.М. и др. Взаимодействие карнозина с супероксидными радикалами в водных растворах // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1990. Т. 110. № 10. С. 391–393.
153. Hipkiss A.R. Carnosine and its possible roles in nutrition and health // *Adv. Food Nutr. Res*. 2009. Vol. 57. P. 87–154.
154. Haeri S.A., Rajabi H., Fazelipour S., Hosseinimehr S.J. Carnosine mitigates apoptosis and protects testicular seminiferous tubules from gamma-radiation-induced injury in mice // *Andrologia*. 2014. Vol. 46. № 9. P. 1041–1046.
155. MacPherson A., Scott R., Yates R. The effect of selenium supplementation in subfertile males // *Proceedings of the eighth international symposium on trace elements in man and animals* / ed. by M. Anke, D. Meissner, C.F. Mills. Gersdorf: Verlag Media Turistik, 1993. P. 566–569.
156. Kaur S., Bansal M.P. Protective role of dietary-supplemented selenium and vitamin E in heat-induced apoptosis and oxidative stress in mice testes // *Andrologia*. 2015. Vol. 47. № 10. P. 1109–1119.
157. Ceremelli C., Portolani M., Cotombari B. et al. Activity of glycyrrhizin and its diastereoisomers against two new human herpes virus: HHV-6 and HHV-7 // *Phyto Res*. 1996. Vol. 10. P. 527–528.
158. Shiratori K., Watanabe S., Takeuchi T. Effect of licorice extract (Fm100) on release of secretin and exocrine pancreatic secretion in humans // *Pancreas*. 1986. Vol. 1. № 6. P. 483–487.
159. Dirican E., Turkez H. In vitro studies on protective effect of Glycyrrhiza glabra root extracts against cadmium-induced genetic and oxidative damage in human lymphocytes // *Cytotechnology*. 2014. Vol. 66. № 1. P. 9–16.
160. Prasad A.S. Zinc deficiency // *BMJ*. 2003. Vol. 326. № 7386. P. 409–410.
161. Merker H.J., Günther T. Testis damage induced by zinc deficiency in rat // *J. Trace Element. Med. Biol*. 1997. Vol. 11. № 1. P. 19–22.
162. Bunk M.J., Dnistrian A.M., Schwartz M.K., Rivlin R.S. Dietary zinc deficiency decreases plasma concentrations of vitamin E // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med*. 1989. Vol. 190. № 4. P. 379–384.
163. Smith J.C. The vitamin A-zinc connection: a review // *Ann. NY Acad. Sci*. 1980. Vol. 355. P. 62–75.

164. Momeni H.R., Eskandari N. Effect of vitamin E on sperm parameters and DNA integrity in sodium arsenite-treated rats // Iran. J. Reprod. Med. 2012. Vol. 10. № 3. P. 249–256.
165. Zu K., Ip C. Synergy between selenium and vitamin E in apoptosis induction is associated with activation of distinctive initiator caspases in human prostate cancer cells // Cancer Res. 2003. Vol. 63. № 20. P. 6988–6995.
166. Bieri J.G. Effect of excessive vitamins C and E on vitamin A status // Am. J. Clin. Nutr. 1973. Vol. 26. № 4. P. 382–383.
167. Hogarth C.A., Griswold M.D. The key role of vitamin A in spermatogenesis // J. Clin. Invest. 2010. Vol. 120. № 4. P. 956–962.
168. Камалов А.А., Абоян И.А., Ситдыкова М.Э. и др. Применение биологически активного комплекса Андродоз® у пациентов с патоспермией и иммунологическим фактором infertility. Результаты мультицентрового клинического исследования // Фарматека. 2014. № 4. P. 32–44.
169. Дендеберов Е.С., Виноградов И.В. Опыт применения биокомплекса Андродоз для фертилизации больных с идиопатической патоспермией // Эффективная фармакотерапия. 2014. Вып. 41. Урология и нефрология. № 4. С. 24–26.
170. Eisenberg M.L., Lipshultz L.I. Varicocele-induced infertility: newer insights into its pathophysiology // Indian J. Urol. 2011. Vol. 27. P. 58–64.
171. Sheehan M.M., Ramasamy R., Lamb D.J. Molecular mechanisms involved in varicocele-associated infertility // J. Assist. Reprod. Genet. 2014. Vol. 31. № 5. P. 521–526.
172. Sakamoto Y., Ishikawa T., Kondo Y. et al. The assessment of oxidative stress in infertile patients with varicocele // BJU Int. 2008. Vol. 101. № 12. P. 1547–1552.
173. Baazeem A., Belzile E., Ciampi A. et al. Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair // Eur. Urol. 2011. Vol. 60. № 4. P. 796–808.
174. Zini A., Dohle G. Are varicoceles associated with increased deoxyribonucleic acid fragmentation? // Fertil. Steril. 2011. Vol. 96. № 6. P. 1283–1287.
175. Kroese A.C., de Lange N.M., Collins J., Evers J.L. Surgery or embolization for varicoceles in subfertile men // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. Vol. 10. ID CD000479.
176. Zini A., Boman J., Jarvi K., Baazeem A. Varicocelectomy for infertile couples with advanced paternal age // Urology. 2008. Vol. 72. № 1. P. 109–113.
177. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. World Health Organization // Fertil. Steril. 1992. Vol. 57. № 2. P. 1289–1293.
178. Smit M., Romijn J.C., Wildhagen M.F. et al. Decreased sperm DNA fragmentation after surgical varicocelectomy is associated with increased pregnancy rate // J. Urol. 2010. Vol. 183. № 1. P. 270–274.
179. Kantartzi P.D., Goulis C.D., Goulis G.D., Papadimas I. Male infertility and varicocele: myths and reality // Hippokratia. 2007. Vol. 11. № 3. P. 99–104.
180. Mostafa T., Anis T.H., El-Nashar A. et al. Varicocelectomy reduces reactive oxygen species levels and increases antioxidant activity of seminal plasma from infertile men with varicocele // Int. J. Androl. 2001. Vol. 24. № 5. P. 261–265.
181. Cervellione R.M., Cervato G., Zampieri N. et al. Effect of varicocelectomy on the plasma oxidative stress parameters // J. Pediatr. Surg. 2006. Vol. 41. № 2. P. 403–406.
182. Mancini A., Milardi D., Conte G. et al. Seminal antioxidants in humans: preoperative and postoperative evaluation of coenzyme Q10 in varicocele patients // Horm. Metab. Res. 2005. Vol. 37. № 7. P. 428–432.
183. Жуков О.Б., Уколов В.А., Жуков А.А. Комплексная терапия патоспермии у больных после рентгенэндоваскулярной склеротерапии тестикулярных вен // Андрология и генитальная хирургия. 2012. Т. 13. № 4. С. 70–77.
184. Gromoll J., Tüttelmann F., Kliesch S. Social freezing – the male perspective // Urologe A. 2016. Vol. 55. № 1. P. 58–62.
185. Schulte R.T., Ohl D.A., Sigman M., Smith G.D. Sperm DNA damage in male infertility: etiologies, assays, and outcomes // J. Assist. Reprod. Genet. 2010. Vol. 27. № 1. P. 3–12.
186. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion // Fertil. Steril. 2015. Vol. 103. № 3. P. e18–25.

Advanced Paternal Age: Review of Ejaculate Damaging Mechanisms, Risks and Strategies to Overcome Them

Ye.A. Yefremov, Ye.V. Kasatonova, Ya.I. Melnik, V.V. Simakov

N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Contact person: Yelena Vladimirovna Kasatonova, kasatonova@yandex.ru

Here, we review the data from modern studies on medical aspects of advanced paternal age. Increasing amount of couples of older age plan to have children, perhaps being unaware of elevated infertility risk and unfavorable reproductive outcomes. Advanced paternal age is associated with altered hormone profile, decreased sexual function and disturbed spermatogenesis. Advanced paternal age at conception was found to be related to increased risk of sperm DNA damage, de novo mutations, miscarriage, congenital defects and diseases in progeny. Despite the fact that treatment strategies for optimizing impaired fertility in men of mature and senile age have been poorly investigated, there is a number of efficient methods such as adjusted life style and use of antioxidant supplements.

Key words: paternal age, ejaculate, antioxidant therapy

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

ПРИГЛАШАЕМ ВАС ПРИНЯТЬ УЧАСТИЕ В РАБОТЕ
ШКОЛЫ ДЛЯ МОЛОДЫХ РОССИЙСКИХ УЧЕНЫХ ПРИ ПОДДЕРЖКЕ
РОССИЙСКОГО НАУЧНОГО ФОНДА (15-15-30032)

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ШКОЛА
**НОВЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ
В ИССЛЕДОВАНИИ
КОСТНОЙ ТКАНИ**

EDUCATIONAL COURSE
**NEW ADVANCES
IN BONE RESEARCH**

17-18 мая 2016 г., Москва
17-18th of May 2016, Moscow

**17-18
МАЯ
2016**

ДАТА ПРОВЕДЕНИЯ: 17–18 мая 2016 года
МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ: ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
АДРЕС: г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, дом 11, корпус 3, Информационно-образовательный центр

Сайт мероприятия:
WWW.SPECIALIST.ENDOCRINCENTR.RU



Антибактериальная терапия острого пиелонефрита

Л.А. Синякова

Адрес для переписки: Любовь Александровна Синякова, l.a.sinyakova@mail.ru

В статье рассмотрены вопросы эпидемиологии, патогенеза и этиологии инфекций мочевыводящих путей. В соответствии с отечественными и международными рекомендациями даны схемы антибактериального лечения пиелонефрита легкого и тяжелого течения, а также практические рекомендации по ведению пациентов с таким заболеванием. Отмечается, что фторхинолоны, создающие высокие тканевые концентрации, обладающие активностью по отношению к основным возбудителям инфекций мочевых путей, остаются препаратами выбора для лечения острого пиелонефрита.

Ключевые слова: острый пиелонефрит, антибактериальная терапия, рекомендации, фторхинолоны, карбапенемы

Эпидемиология и патогенез инфекций мочевыводящих путей

Инфекции мочевыводящих путей относятся к самым распространенным инфекционным заболеваниям, которые требуют значительных финансовых затрат. По поводу инфекций мочевыводящих путей, преимущественно пиелонефрита, ежегодно госпитализируются свыше 100 тыс. человек [1].

На долю инфекций мочевыводящих путей приходится как минимум 40% всех нозокомиальных инфекций, которые в большинстве случаев обусловлены катетеризацией мочевого пузыря [2–4]. У 25% пациентов с установленным на срок более семи дней

уретральным катетером развивается бактериурия, при этом частота возникновения бактериурии возрастает ежедневно на 5% [5]. По некоторым оценкам, даже один эпизод нозокомиальной бактериурии значительно увеличивает прямые затраты, связанные с госпитализацией в отделение интенсивной терапии [6]. Возбудители инфекций подвержены воздействию факторов внутрибольничной среды, в том числе «селективному давлению» антибиотиков и антисептиков. Таким образом, нозокомиальные инфекции мочевыводящих путей составляют самый большой резервуар антибиотикорезистентных микроорганизмов в лечебных учреждениях [5].

Этиология инфекций мочевыводящих путей

В работах М.И. Когана [7], а также Ю.Л. Набоки и соавт. [8] убедительно показано, что моча здоровых женщин нестерильна, при посевах на обогащенные питательные среды высевается широкий спектр микроорганизмов, как аэробов, так и анаэробов. Экспериментально, а также клинически доказана роль анаэробов в генезе острого пиелонефрита.

Полученные в ходе российского исследования «ДАРМИС» (2011) результаты показали, что основным возбудителем инфекций мочевыводящих путей была *Escherichia coli*, которая обнаруживалась у 63,5% пациентов. При этом частота ее выделения существенно не зависела от неосложненного (64,6%) или осложненного (62,1%) течения заболевания. Учитывая, что антибактериальная чувствительность уропатогенов, выделенных у пациентов с осложненными и неосложненными инфекциями мочевыводящих путей, несколько отличается, данные по этим формам инфекции мочевыводящих путей для *Escherichia coli* приведены отдельно (табл. 1) [9]. Следует отметить, что в ряде стран наблюдается рост штаммов *Escherichia coli*, устойчивых к фторхинолонам, что ограничивает их эмпирическое применение (табл. 2).



Таблица 1. Чувствительность штаммов *Escherichia coli*, выделенных от пациентов с инфекциями мочевыводящих путей, Россия, 2010–2011 гг.

Антибиотик	Неосложненные инфекции мочевыводящих путей (n = 190)				Осложненные инфекции мочевыводящих путей (n = 381)			
	МПК ₉₀ , мг/л	Ч, %	У/Р, %	Р, %	МПК ₉₀ , мг/л	Ч, %	У/Р, %	Р, %
Ампициллин	256	60,5	2,6	36,8	256	52,0	2,9	45,1
Ко-амоксиклав	16	72,6	20,0	7,4	32	67,5	19,9	12,6
Амикацин	4	100	0	0	4	98,2	0,3	1,5
Имипенем	0,0625	100	0	0	0,0625	100	0	0
Эртапенем	0,0312	100	0	0	0,0312	100	0	0
Цефотаксим	0,125	97,9	0	2,1	256	87,9	0	12,1
Цефтазидим	0,5	96,3	0	3,7	4	91,9	2,3	5,8
Цефиксим	1	93,2	1,5	5,3	0,5	83,5	1,8	14,7
Цефтибутен	1	97,9	0,5	1,6	1	94,5	1,0	4,5
Цефепим	0,125	96,3	1,6	2,1	32	87,6	2,4	10,0
Налидиксовая кислота	512	86,8	0	13,2	512	77,2	0	22,8
Ципрофлоксацин	0,5	90,0	0,5	9,5	32	80,8	0	19,2
Левифлоксацин	1	90,5	1,1	8,4	8	81,1	1,3	17,6
Нитрофурантоин	32	94,7	2,1	3,2	32	93,7	3,9	2,4
Фосфомицин	4	98,9	0	1,1	4	97,9	0	2,1
Фуразидин калия	4	96,8	2,6	0,5	4	95,0	2,1	2,9
Ко-тримоксазол	128	77,4	0	22,6	128	74,8	0	25,2

Примечание. МПК₉₀ – минимальная подавляющая концентрация антибиотика для 90% исследованных штаммов; Р – резистентные штаммы; У/Р – умеренно резистентные штаммы; Ч – чувствительные штаммы.

Лечение пиелонефрита легкого течения

Лечение больных острым пиелонефритом должно быть комплексным. На результаты терапии напрямую влияют два фактора: своевременное и адекватное восстановление уродинамики и рациональная стартовая эмпирическая антибактериальная терапия.

Выбор метода дренирования мочевых путей зависит от причины нарушения уродинамики, а также от стадии развития острого пиелонефрита. Оценка эффективности проводимой терапии должна осуществляться через 48–72 часа, коррекция – после получения результатов бактериологического исследования. Наиболее эффективной как с клинической, так и экономической точки зрения является ступенчатая антибактериальная терапия. В случае отсутствия факторов риска, способных значительно нарушить всасывание препаратов из желудочно-кишечного тракта, антимикробные препараты назначаются перорально.

Антибактериальная терапия проводится длительно. Самые короткие курсы назначаются при первичном остром пиелонефрите в стадии серозного воспаления, их продолжительность составляет семь – десять дней. При остром неосложненном пиелонефрите легкой и средней степени тяжести достаточно проведения пероральной терапии в течение 10–14 дней (уровень доказательности Ib, степень рекомендации B).

При уровне резистентности *Escherichia coli* < 10% (уровень доказательности Ib, степень ре-

комендации A) препаратами первой линии в лечении пиелонефрита являются системные фторхинолоны [10]. Фторхинолоны характеризуются высокой биодоступностью, широким спектром действия, способностью накапливаться в ткани почек и моче в высоких концентрациях, наличием как парентеральных, так и пероральных форм выпуска. Препаратами выбора являются:

- левифлоксацин внутрь 500 мг один раз в сутки, семь – десять дней;

Таблица 2. Патогены, представляющие угрозу (адаптировано из отчетов Всемирной организации здравоохранения 2014 г., UK 2014 г. и US 2015 г.)

Бактерия	Резистентность
<i>Escherichia coli</i>	Фторхинолоны, цефалоспорины, MDR
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Фторхинолоны, цефалоспорины, MDR
<i>Staphylococcus aureus</i>	MRSA
<i>Clostridium difficile</i>	MDR
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Цефалоспорины, MDR

Примечание. MDR (multidrug-resistant) – множественно-устойчивые штаммы микобактерий. MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) – метициллин-резистентный золотистый стафилококк.

Урология

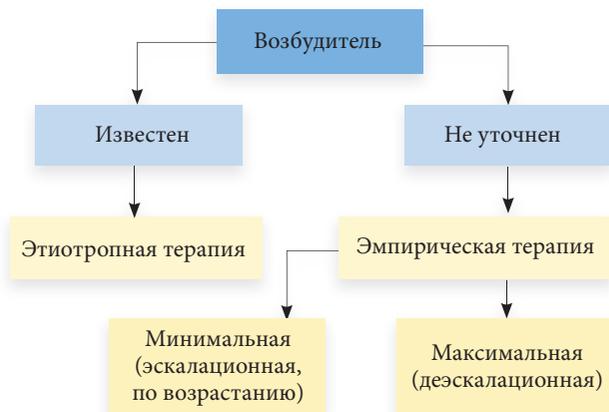


Рисунок. Выбор режима антибактериальной терапии

- ципрофлоксацин внутрь 500–750 мг два раза в сутки, семь – десять дней;
 - офлоксацин внутрь 200 мг два раза в сутки, семь – десять дней.
- При назначении фторхинолонов (в случае использования оригинальных препаратов или генериков высокого качества с доказанной терапевтической эквивалентностью оригинальным препаратам) в больших дозах и с постепенным высвобождением активного вещества (ципрофлоксацин 1 г, левофлоксацин 750 мг) можно сократить курс лечения до пяти дней (уровень доказательности 1b, степень рекомендации B) [11, 12].

Лечение пиелонефрита тяжелого течения

Осложненные инфекции мочевых путей – заболевания, которые возникают на фоне струк-

турных или функциональных нарушений мочевых путей или на фоне сопутствующих заболеваний, влияющих на защитные механизмы макроорганизма и повышающих риск развития инфекции или неэффективности лечения.

Калькулезный пиелонефрит является одной из наиболее тяжелых осложненных инфекций мочевых путей, результаты лечения которого зависят от правильного выбора тактики лечения (открытое оперативное вмешательство, чрескожное дренирование почки и гнойно-деструктивных образований в ней и забрюшинном пространстве) и адекватности стартовой эмпирической антибактериальной терапии.

В последнее время увеличилось количество больных, страдающих необструктивным острым пиелонефритом, в том числе его гнойно-деструктивными формами. Определенную роль в генезе данного заболевания играют урогенитальные инфекции, а непосредственной причиной заболевания чаще всего является пузырно-мочеточниковый рефлюкс, врожденный или развивающийся на фоне рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей.

Весьма актуальна для больных гнойным пиелонефритом проблема резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Невозможно вылечить пациента с гнойным пи-

лонефритом, если своевременно не восстановить уродинамику или не создать адекватный отток мочи из почки. На конкрементах формируется биопленка, а наличие дренажей приводит к катетер-ассоциированной инфекции. Возникает порочный круг: без дренирования мочевых путей в большинстве случаев невозможно проводить адекватную антибактериальную терапию, эффективность которой снижается из-за дренажей, создающих условия для прогрессирования инфекции. Поэтому в лечении больных гнойным пиелонефритом нужно использовать препараты с расширенным спектром антибактериальной активности, резистентность к которым основных возбудителей пиелонефрита отсутствует или находится на достаточно низком уровне [13].

При гнойном пиелонефрите стартовая эмпирическая терапия назначается парентерально сразу же после дренирования мочевых путей и гнойных очагов в почке. Предпочтение следует отдавать деэскалационной терапии (рисунок) [14]. Важным является вопрос о назначении в качестве деэскалационной терапии карбапенемов. Целесообразный выбор карбапенемов в качестве стартового препарата осуществляется с учетом стратификации риска на основании трех факторов (табл. 3):

- 1) контакт пациента с медицинскими учреждениями;

Таблица 3. Стратификация риска множественной лекарственной устойчивости при выборе карбапенемов в качестве стартового препарата

Нет фактора риска	Фактор риска грамотрицательной инфекции	Фактор риска синегнойной инфекции
Ограниченное использование карбапенемов	Использование карбапенема первой группы (эртапенем)	Использование карбапенемов второй группы (имипенем + циластатин, меропенем, дорипенем)
Нет контакта с лечебным учреждением Нет антибактериальной терапии Пациент молодой, мало сопутствующих заболеваний	Контакты с лечебным учреждением (уход на дому, недавняя госпитализация) без проведения инвазивных процедур Недавно проводившаяся антибактериальная терапия Пожилой возраст или значимые сопутствующие заболевания	Длительная госпитализация или инвазивные процедуры Резистентные возбудители (отсутствие эффективности антибактериальной терапии) Тяжелое состояние пациента, наличие дренажей или катетеров, операции в анамнезе



2) предварительное использование антибиотиков;

3) характеристики пациента.

Эмпирический выбор антимикробных препаратов зависит от спектра возбудителей в конкретном стационаре и локального уровня чувствительности к антимикробным препаратам. Для стартовой эмпирической терапии осложненных инфекций мочевых путей рекомендуются [15]:

- фторхинолон (ципрофлоксацин, левофлоксацин);
- защищенный аминопенициллин;
- цефалоспорин II–III поколения;
- аминогликозид;
- карбапенем первой группы эртапенем.

Препаратами второй линии, которые назначаются при тяжелом течении инфекции, в том числе ввиду отсутствия эффекта от стартовой терапии, должны быть антибиотики с антипсевдомонадной активностью [15]:

- фторхинолон (если не применялся для стартовой терапии);
- пиперациллин + тазобактам;
- цефалоспорин III–IV поколения;
- карбапенем второй группы (имипенем, меропенем);
- ± амикацин внутривенно.

Кроме того, возможна комбинированная терапия: аминогликозид в сочетании с защищенным пенициллином, фторхинолоном или цефалоспорином. В случае наличия *Candida spp.* показаны флуконазол, амфотерицин В.

Практические рекомендации по лечению пиелонефрита

1. Необходимо соблюдать преемственность между детскими и взрослыми урологами в обследовании и лечении детей и взрослых, страдающих пузырно-мочеточниковым рефлюксом и рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей.

2. Адекватное лечение урогенитальных инфекций является одним из методов профилактики развития рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей.

3. Необходим дифференцированный подход к выбору тактики лечения больных гнойным пиелонефритом, что должно стать правилом, а не исключением из него.

4. При необструктивном остром гнойном пиелонефрите в стадии единичного карбункула показана консервативная терапия.

5. Начинать лечение калькулезного пиелонефрита необходимо с восстановления уродинамики. Наиболее эффективным методом дренирования мочевых путей в данном случае является чрескожная пункционная нефростомия, которая в последующем через имеющийся доступ позволяет избавить пациента от конкрементов.

6. Для антибактериальной терапии калькулезного пиелонефрита следует выбирать препараты, проникающие внутрь биопленок и создающие высокие кон-

Лечение больных острым пиелонефритом должно быть комплексным.

На результаты терапии напрямую влияют два фактора: своевременное и адекватное восстановление уродинамики и рациональная стартовая эмпирическая антибактериальная терапия

центрации в паренхиме почек. Указанными свойствами обладают фторхинолоны системного действия. Однако растущая резистентность *Escherichia coli* к фторхинолонам при осложненных инфекциях мочевых путей в настоящее время ограничивает их использование для эмпирической терапии, поэтому для наиболее тяжелых, гнойно-



Основные характеристики препаратов фторхинолонового ряда

- ✓ Широкий антимикробный спектр действия: грамположительные и грамотрицательные, аэробные и анаэробные бактерии, микобактерии, микоплазмы, хламидии, риккетсии, боррелии
- ✓ Выраженный постантибиотический эффект
- ✓ Высокая биодоступность
- ✓ Оптимальные фармакокинетические свойства, хорошее проникновение в органы, ткани, биологические жидкости (для некоторых препаратов через гематоэнцефалический барьер) и в клетки
- ✓ Широкие показания к применению: бактериальные инфекции различной локализации, хламидиоз, риккетсиозы, боррелиоз. Системное действие при генерализованных формах инфекций
- ✓ Применение внутрь, парентерально
- ✓ Относительно низкая токсичность
- ✓ Артротоксичность в эксперименте для неполовозрелых животных в определенные возрастные периоды
- ✓ Хорошая переносимость больными
- ✓ Применение у взрослых больных, ограничения к применению в педиатрии на основании экспериментальных данных



деструктивных форм острого калькулезного пиелонефрита препаратами выбора должны быть карбапенемы второй группы – имипенем + циластатин, меропенем, дорипенем.

7. После купирования атаки пиелонефрита необходимо стремиться к максимально полному удалению камней из мочевых путей, чтобы максимально эф-

фективно избавить пациента от инфекции, а следовательно, предупредить рецидив камнеобразования.

Выводы

Фторхинолоны как препараты, создающие высокие тканевые концентрации, обладающие активностью по отношению к основным возбудителям инфекций

мочевых путей, остаются препаратами выбора для лечения острого пиелонефрита.

С целью эффективного лечения больных острым пиелонефритом следует применять оригинальные препараты, а также генерики высокого качества, доказавшие свою терапевтическую эквивалентность оригинальным препаратам. ☺

Литература

1. *Foxman B.* Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs // *Am. J. Med.* 2002. Vol. 113. Suppl. 1A. P. 5S–13S.
2. *Mazzulli T.* Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management // *J. Urol.* 2002. Vol. 168. № 4. Pt. 2. P. 1720–1722.
3. *Gales A.C., Jones R.N., Gordon K.A. et al.* Activity and spectrum of 22 antimicrobial agents tested against urinary tract infection pathogens in hospitalized patients in Latin America: report from the second year of the SENTRY antimicrobial surveillance program (1998) // *J. Antimicrob. Chemother.* 2000. Vol. 45. № 3. P. 295–303.
4. *Rüden H., Gastmeier P., Daschner F.D., Schumacher M.* Nosocomial and community-acquired infections in Germany. Summary of the results of the First National Prevalence Study (NIDEP) // *Infection.* 1997. Vol. 25. № 4. P. 199–202.
5. *Maki D.G., Tambyah P.A.* Engineering out the risk for infection with urinary catheters // *Emerg. Infect. Dis.* 2001. Vol. 7. № 2. P. 342–347.
6. *Patton J.P., Nash D.B., Abrutyn E.* Urinary tract infection: economic considerations // *Med. Clin. North Am.* 1991. Vol. 75. № 2. P. 495–513.
7. *Набока Ю.Л., Гудима И.А., Коган М.И., Черницкая М.Л.* Микробный спектр мочи молодых здоровых женщин // *Урология.* 2010. № 5. С. 7–10.
8. *Рафальский В.В., Страчунский Л.С., Коган М.И. и др.* Антибактериальная терапия осложненных инфекций мочевых путей у амбулаторных пациентов // *Урология.* 2004. № 5. С. 25–31.
9. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. М., 2015. С. 38–40.
10. *Talan D.A., Stamm W.E., Hooton T.M. et al.* Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial // *JAMA.* 2000. Vol. 283. № 12. P. 1583–1590.
11. *Klausner H.A., Brown P., Peterson J. et al.* A trial of levofloxacin 750 mg once daily for 5 days versus ciprofloxacin 400 mg and/or 500 mg twice daily for 10 days in the treatment of acute pyelonephritis // *Curr. Med. Res. Opin.* 2007. Vol. 23. № 11. P. 2637–2645.
12. *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.
13. *Синякова Л.А.* Гнойный пиелонефрит (современная диагностика и лечение): дис. ... д-ра мед. наук. М., 2002.
14. *Лоран О.Б., Синякова Л.А.* Воспалительные заболевания органов мочевой системы. Актуальные вопросы. Пособие для врачей. М.: МИА, 2015. С. 67–74.
15. *Grabe M. (Chair), Bartoletti R., Bjerklund Johansen T.E. et al.* Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology, 2015 // www.uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf.

Antibacterial Therapy of Acute Pyelonephritis

L.A. Sinyakova

Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Contact person: Lyubov Aleksandrovna Sinyakova, la.sinyakova@mail.ru

Epidemiology, pathogenesis and etiology of urinary tract infections are discussed in the paper. Protocols for antibacterial treatment as well as practical recommendations on management of mild and moderate pyelonephritis are provided according to domestic and international recommendations. It is noted that fluoroquinolones reaching high tissue concentrations are efficient against major pathogens causing urinary tract infections, and considered as drugs of choice for treatment of acute pyelonephritis.

Key words: acute pyelonephritis, antibacterial therapy, recommendations, fluoroquinolones, carbapenems

ЦИПРОЛЕТ®

ЦИПРОФЛОКСАЦИН



Регистрационный номер: П № 016161/01 (таблетки) П № 012705/01 (капли)

**ИСТРЕБИТЕЛЬ
инфекции в опытных руках!**

ЦИПРОЛЕТ®

Краткая инструкция по применению

Фармакологическая группа: Хинолоны/Фторхинолоны.

Лекарственная форма: Ципрофлоксацин в таблетках, покрытых пленочной оболочкой 250 мг и 500 мг, в блистере 10 шт. Капли глазные 3 мг/мл. По 5 мл препарата в пластиковый флакон-капельницу с навинчивающейся крышкой.

Фармакологическое действие: Противомикробное средство широкого спектра действия, производное фторхинолона, подавляет бактериальную ДНК-гиразу (топоизомеразы II и IV), нарушает синтез ДНК и быструю гибель бактериальной клетки. Биодоступность – 50-85%, объем распределения – 2-3,5 л/кг, связь с белками плазмы – 20-40%. Время достижения пиковой концентрации (Т_{Сmax}) при пероральном приеме – 60-90 мин.

Показания и способ применения:

Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами. Дозы определяются характером и тяжестью инфекции. Стандартными являются следующие дозы 0,25-0,5 г 2 раза в сутки. Прием внутрь, не разжевывая, запивая жидкостью. Препарат можно принимать независимо от приема пищи.

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к ципрофлоксацину и другим препаратам группы хинолонов, беременность, лактация, возраст до 18.

Более подробную информацию по препарату ЦИПРОЛЕТ® смотрите в инструкции по медицинскому применению.



▶ **Препарат выбора при острых
кишечных инфекциях**

▶ **Высокая чувствительность возбудителей**

▶ **Высокая клиническая эффективность**

▶ **Доступен большинству пациентов**

Рекламодатель ООО «Др. Редди'с Лабораторис» Российская Федерация,
115035, Москва, Овчинниковская наб., д.20, стр.1,
Тел. +7 (495) 783-29-01

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



¹ Российский университет дружбы народов

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Фармакоэкономическая оценка лекарственных препаратов: что важно для практического врача

С.К. Зырянов¹, Ж.А. Галеева²

Адрес для переписки: Сергей Кенсаринвич Зырянов, sergey.k.zyryanov@gmail.com

В статье рассматривается проблема оригинальных препаратов и генериков с точки зрения фармакоэкономики. В силу ряда причин препараты с одним и тем же международным непатентованным наименованием могут иметь разные показатели эффективности и безопасности. В этой связи практический врач должен иметь доступ к объективной информации о терапевтической эквивалентности генериков, чтобы гарантированно назначать пациенту эффективные, качественные и безопасные препараты, принимая во внимание их экономические преимущества.

Ключевые слова: клинико-экономический анализ, оригинальный препарат, генерик, биоэквивалентность

Клинико-экономический анализ – это методология сравнительной оценки качества двух и более методов профилактики, диагностики, лекарственного и нелекарственного лечения на основе комплексного взаимосвязанного учета результатов медицинского вмешательства и затрат на его выполнение. Комплексный клинико-экономический анализ результатов применения лекарственных средств, получивший в приложении к сфере лекарственного обеспечения название

«фармакоэкономика», обязан своим появлением параллельному развитию двух наук: экономики здравоохранения и клинической эпидемиологии.

В последнее время наблюдается рост потребности в медицинской помощи, связанный с постарением населения (уже через 15–20 лет, по прогнозам, доля лиц пожилого и старшего возраста будет составлять 30%), научно-техническим прогрессом и растущими ожиданиями пациентов. В этой связи очевидна необходимость рационального использо-

вания ресурсов здравоохранения во всем мире. Несмотря на существенные различия в организации и финансировании здравоохранения в развитых странах, можно выделить несколько общих тенденций, определяющих формирование стратегии развития.

1. Ни одна страна мира не может удовлетворить все потребности населения в медицинских услугах.
2. Очевидно, что вред приносит как недостаток квалифицированной помощи, так и излишние процедуры без должных показаний.
3. Пациенты, как правило, не в состоянии адекватно оценить необходимость применения тех или иных вмешательств без помощи специалиста-медика, поэтому свободный доступ к специализированной помощи не способствует рациональному расходованию средств.

В связи с вышеизложенным в 1980-х гг. стала внедряться стратегия контроля за качеством оказания медицинской помощи. Развитие клинической эпидемиологии в последние 20 лет привело к появлению и закреплению в практике медицины, основанной на доказательствах. Существенную часть доказа-



тельств можно использовать не только на индивидуальном, но и на популяционном уровне при управлении здравоохранением. Так возникла новая стратегия принятия решений – управление, основанное на доказательствах. При этом научной основой для принятия решений становятся данные грамотно проведенных исследований с привлечением экономического анализа, психологии и других областей научного знания [1].

27 августа 2002 г. приказом Министерства здравоохранения РФ № 163 был утвержден отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения», цель которого – нормативное обеспечение реализации основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан и других нормативных правовых актов в области здравоохранения [2]. Данный отраслевой стандарт разработан для решения целого ряда задач.

1. Унификация подходов к проведению и использованию результатов клинико-экономических исследований.
2. Обеспечение безопасности, охраны прав и здоровья испытуемых при проведении клинико-экономических исследований.
3. Охрана прав исследователей.
4. Обоснование выбора лекарственных средств и медицинских технологий для разработки нормативных документов, обеспечивающих их рациональное применение.
5. Унификация разработок базовых программ обязательного медицинского страхования.
6. Формирование взаимосвязанных клинических и экономических требований к эффективности, безопасности, совместимости и взаимозаменяемости медицинских вмешательств и критериев их оценки.
7. Научное обоснование разработки единой системы взаимосвязанных оценок клинических и экономических показателей эффективности медицинских услуг,

установление научно обоснованных требований к их номенклатуре и объему.

8. Экономическое обоснование актуализации нормативных документов системы стандартизации в субъектах Российской Федерации, учреждениях здравоохранения, медицинских организациях.

За период с 2002 г. фармакоэкономические исследования стали неотъемлемой частью процесса комплексного изучения свойств лекарственного препарата. Помимо научного интереса к проведению подобного рода исследований, присутствовавшего на этапе становления методологии фармакоэкономики в РФ, клинико-экономический анализ стал иметь и практическое значение с точки зрения оценки возможности использования препарата в бюджетном здравоохранении при принятии управленческих решений.

Важным этапом на этом пути стал выход постановления Правительства РФ от 28 августа 2014 г. № 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». Впервые в нашей стране был утвержден документ, который регламентирует оценку свойств лекарственных препаратов, которые предполагается использовать в бюджетном здравоохранении. В данном постановлении приведены интегральные шкалы, на основании которых должна проводиться экспертиза безопасности, качества и эффективности лекарственного препарата. Стало обязательным проведение клинико-экономической оценки исследований лекарственного препарата и обоснование полученных клинико-экономических характеристик. На основе последних оценивается целесообразность включения лекарственного препарата в ограничительные пере-

Доступность объективной информации о терапевтической эквивалентности генериков позволит специалистам уверенно использовать взаимозаменяемые лекарства, принимая во внимание их экономические преимущества, что будет способствовать повышению качества медицинского обслуживания населения РФ

чни, действующие на территории РФ. Чрезвычайно важно, что несоответствие препарата требованиям правительственного документа является абсолютным препятствием на пути его дальнейшего использования в бюджетном здравоохранении [3].

Таким образом, фармакоэкономические исследования приобретают все большую значимость как для производителей лекарственных препаратов, так и для их потребителей (плательщиков). Однако важно понимать, что фармакоэкономическая оценка – это не просто сравнение стоимости изучаемых лекарственных технологий, а попытка соотнести результаты медицинского вмешательства и затрат на его выполнение. Следовательно, примитивное сопоставление цен на лекарственные средства не имеет никакого отношения к фармакоэкономике. Это важно понимать, поскольку, к сожалению, зачастую при закупках лекарственных препаратов ответственные лица в лечебно-профилактических учреждениях ориентируются в основном на цену и соответственно приобретают самый дешевый генерик.

Генерики – это лекарственные препараты, которые утратили патентную защиту и производятся различными фармацевтическими фирмами. На первый взгляд, широкое использование генериков в медицинской практике – это



«Сандоз» выпускает лекарственные средства на современном лицензированном производстве. Препараты давно известны практически врачам, и, что немаловажно, FDA в «Оранжевой книге» присвоило генерикам компании «Сандоз» (в частности, амоксициллину/клавуланату и левофлоксацину) категорию А

благо, позволяющее при меньших материальных затратах оказать лекарственную помощь большему количеству пациентов, так как воспроизведенные лекарственные препараты всегда дешевле (иногда в десятки раз) оригинальных. Здесь возникает другой не менее важный вопрос – а все ли воспроизведенные препараты и оригинальные лекарственные средства взаимозаменяемы?

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), воспроизведенный лекарственный препарат (генерик) – это лекарственный продукт, обладающий доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным лекарственным препаратом аналогичного состава, выпускаемый иным, нежели разработчик оригинального, производителем без лицензии разработчика. Рассматривая вопрос о взаимозаменяемости оригинальных и генерических препаратов, необходимо делать выбор обдуманно и осторожно. В руководстве ВОЗ по регистрационным требованиям, предъявляемым для определения взаимозаменяемости генерических лекарственных препаратов, указывается, что «невозможность гарантировать взаимозаменяемость (лекарственных препаратов) может нанести вред здоровью и безопасности пациентов». Генерик и оригинальный препарат должны быть терапевтически, то есть

фармацевтически, эквивалентны, тогда можно ожидать, что они будут обладать одинаковым клиническим эффектом и одинаковым профилем безопасности.

На практике наиболее подходящим методом для подтверждения терапевтической эквивалентности является доказательство биоэквивалентности сравниваемых лекарственных препаратов. В методических рекомендациях ВОЗ по определению взаимозаменяемости аналогичных препаратов, которые производятся различными фармацевтическими фирмами, отмечается, что для подтверждения терапевтической эквивалентности чаще всего используется биоэквивалентность. Вместе с тем возможны и другие подходы. В частности, речь может идти о сравнительном определении фармакодинамических характеристик (то есть фармакологических свойств, например, расширение зрачка, изменение сердечного ритма или кровяного давления), сравнительных клинических испытаниях в ограниченном объеме, испытаниях *in vitro*, например определение растворимости дозированной формы (dissolution test), в том числе и в форме профиля растворимости, установленного по нескольким точкам [4].

Итак, в соответствии с действующими регуляторными требованиями, производитель генерического препарата, в отличие от компании – производителя оригинального продукта, не обязан проводить длительные и дорогостоящие доклинические, токсикологические и клинические исследования. По стандартам Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration – FDA), два фармацевтически эквивалентных лекарственных средства (то есть содержащих одинаковое действующее вещество, в одинаковой дозе, с одинаковым путем введения) считаются биоэквивалентными, если величина абсорбции после назначения генерика находится в определенных до-

пустимых пределах по отношению к изучаемому референтному продукту. Чтобы подтвердить гипотезу биоэквивалентности, величина показателей, характеризующих биодоступность генерического продукта (C_{max} , AUC), должна быть в пределах от 80 до 125% от величины изучаемого показателя для оригинального препарата. Важно понимать, что исследования биоэквивалентности проводятся на ограниченном числе (от 18 человек) здоровых добровольцев после однократного назначения лекарственного средства. Это существенно снижает ценность получаемых результатов, поскольку фармакокинетические параметры препарата у пациентов с определенной патологией после длительного применения могут существенно отличаться от таковых у здоровых лиц [5].

Таким образом, в силу целого ряда причин препараты с одним и тем же международным непатентованным наименованием могут иметь разные показатели эффективности и безопасности. Зная об этом, Министерство здравоохранения РФ планирует пересмотреть весь спектр лекарственных средств, оригинальных препаратов и их аналогов, последовательно вывести с рынка те из них, которые были зарегистрированы на основе ограниченных клинических исследований, без серьезной доказательной базы эффективности. При этом по каждому международному непатентованному наименованию будет выстроена линейка конкретных препаратов (торговых наименований) с аналогичными свойствами. Только в этом случае каждый пациент будет гарантированно обеспечен необходимыми эффективными, качественными и безопасными лекарственными средствами [6]. Наряду с эффективными и безопасными генериками, произведенными в полном соответствии со стандартами надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice – GMP),



существуют и генерики, качество которых вызывает у врачей сомнение. Однако подтверждение биоэквивалентности согласно нормативным документам далеко не всегда гарантирует тот же терапевтический эффект у генерика, что и у оригинального препарата. Чтобы быть уверенными в правильном выборе, наряду с исследованиями биоэквивалентности необходимы и другие исследования: клинической эффективности, безопасности, фармакоэкономической приемлемости использования данного лекарственного средства.

Для практического врача крайне важна информация о действительной терапевтической эквивалентности оригинального и генерического препаратов. Примером систематизации информации о терапевтической эквивалентности генериков является «Оранжевая книга» FDA (Electronic Orange Book. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations). «Оранжевая книга» ежегодно переиздается и находится в свободном доступе в Интернете. В ней приведен перечень лицензированных FDA лекарственных препаратов с кодами их терапевтической эквивалентности, и любой врач в США может легко узнать код нужного ему рецептурного лекарственного препарата.

Все генерики в «Оранжевой книге» разделены на две категории: А и В. К категории А относятся воспроизведенные препараты, терапевтическая эффективность которых сходна с рекомендуемыми ВОЗ для сравнения оригинальными препаратами. Категория В присвоена тем лекарственным средствам, которые по разным причинам в данный момент нельзя считать терапевтически эквивалентными оригинальным препаратам. Американская ассоциация врачей не рекомендует в качестве замены отпускать лекарственный препарат, которому FDA присвоило код В.

При выборе генерика в России приходится ориентироваться преимущественно на косвенные признаки. К ним можно отнести репутацию производителя в стране и мире, регистрацию препарата в других странах, прежде всего Северной Америки и Европейского Союза. Особую настороженность, по мнению экспертов ВОЗ, должны вызывать лекарственные средства, которые не зарегистрированы в стране производителя. С недоверием следует относиться и к фармацевтическим компаниям, работающим только в узком географическом регионе, особенно не в стране производителя.

Необходимо проявлять настороженность и в отношении очень

низкой цены генерика. В себестоимости производства генериков примерно половина затрат приходится на субстанцию, поэтому многие производители пытаются закупить дешевые субстанции в Китае, Индии, Вьетнаме – странах, являющихся, по данным ВОЗ, основными поставщиками фальсифицированной фармацевтической продукции в мире. Качество таких субстанций часто бывает крайне низким из-за того, что при их производстве используются измененные методы синтеза, приводящие к образованию токсичных примесей, продуктов деградации и т.д. Для выявления этих нарушений требуется химико-аналитическая экспертиза субстанции. Следует отметить, что почти половина лекарственных средств, выпускаемых в странах СНГ, произведена на основе китайских субстанций. В 2005 г. объем импорта китайских лекарственных субстанций в Россию удвоился по сравнению с 2004 г. и составил 24,5 млн долларов.

К объективным показателям можно отнести наличие сертификатов GMP и сертификатов соответствия монографиям Европейской или Американской фармакопеи и самое главное – наличие доказательств терапевтической эффективности и безопасности генерика. В качестве примера подобных воспроизведенных препаратов можно при-

А

A065387	AB	No	AMOXICILLIN	FOR SUSPENSION, ORAL	125MG/5ML	AMOXICILLIN	SANDOZ
A065378	AB	No	AMOXICILLIN	FOR SUSPENSION, ORAL	200MG/5ML	AMOXICILLIN	SANDOZ
A065387	AB	No	AMOXICILLIN	FOR SUSPENSION, ORAL	250MG/5ML	AMOXICILLIN	SANDOZ
A065378	AB	No	AMOXICILLIN	FOR SUSPENSION, ORAL	400MG/5ML	AMOXICILLIN	SANDOZ

Б

A065189	AB	No	AMOXICILLIN; CLAVULANATE POTASSIUM	TABLET, ORAL	250MG, EQ 125MG BASE	AMOXICILLIN AND CLAVULANATE POTASSIUM	SANDOZ
A065064	AB	No	AMOXICILLIN; CLAVULANATE POTASSIUM	TABLET, ORAL	500MG, EQ 125MG BASE	AMOXICILLIN AND CLAVULANATE POTASSIUM	SANDOZ
A065063	AB	No	AMOXICILLIN; CLAVULANATE POTASSIUM	TABLET, ORAL	875MG, EQ 125MG BASE	AMOXICILLIN AND CLAVULANATE POTASSIUM	SANDOZ

В

A077438	AB	No	LEVOFLOXACIN	TABLET, ORAL	250MG	LEVOFLOXACIN	SANDOZ
A077438	AB	No	LEVOFLOXACIN	TABLET, ORAL	500MG	LEVOFLOXACIN	SANDOZ
A077438	AB	No	LEVOFLOXACIN	TABLET, ORAL	750MG	LEVOFLOXACIN	SANDOZ

Рисунок. Некоторые международные непатентованные наименования, которые встречаются в «Оранжевой книге» FDA и присутствуют на рынке РФ: А – амоксициллин; Б – амоксициллин + клавулановая кислота; В – левофлоксацин



вести лекарственные средства компании «Сандоз». Данный производитель выпускает лекарственные средства на современном лицензированном производстве, они давно и широко известны своими качественными характеристиками практикующим врачам, и, что немаловажно, FDA в «Оранжевой книге» присвоило генерикам компании «Сандоз» (в частности, амоксициллину/клавуланату и левифлоксацину) категорию А (рисунк).

Крайне важно создать в Российской Федерации централизованную базу данных для врачей и провизоров о взаимозаменяемости оригинальных и воспроизведенных лекарственных средств. Доступность объективной информации о терапевтической эквивалентности генериков позволила бы специалистам уверенно использовать взаимозаменяемые лекарства, принимая во внимание

их экономические преимущества, что способствовало бы повышению качества медицинского обслуживания населения РФ.

Количество непатентованных препаратов на мировом и отечественном фармацевтических рынках с каждым годом увеличивается. Однако не следует переоценивать экономические соображения и проблему дефицита средств в фондах социального и медицинского страхования и считать, что эти факторы важнее, чем здоровье пациентов, которое зависит от безопасности лекарственных средств. Оригинальные препараты снова и снова будут противопоставляться генерикам и сопровождаться поисками аргументов *pro et contra*. Однако конкуренция на фармацевтическом рынке должна базироваться на строгом соблюдении требований к качеству производства как оригинальных,

так и воспроизведенных препаратов, на результатах анализа их биологической и терапевтической эквивалентности.

Организация обсервационных ретро- и проспективных исследований генериков для выявления резистентности к лечению и развития нежелательных побочных реакций будет способствовать повышению эффективности и безопасности терапии.

Таким образом, использование генериков в клинической практике только тогда будет благом, когда воспроизведенный препарат будет обладать теми же свойствами, что и бренд. Если при этом фармакоэкономические характеристики генерика, полностью эквивалентного оригинальному препарату, будут лучше, чем у бренда, использование воспроизведенных препаратов будет полезно как для больного, так и для всего здравоохранения. 🌐

Литература

1. Авксентьева М.В. Международный опыт применения фармакоэкономических исследований в управлении здравоохранением // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2001. № 1. С. 25–31.
2. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» 91500.14.0001-2002 // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2002. № 5. С. 55–67.
3. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» // www.rg.ru/2014/09/01/lekarstva-site-dok.html.
4. Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К. Дженерики и бренды: *pro et contra* // Качественная клиническая практика. 2003. № 2. С. 95–100.
5. Mofsen R., Balter J. Case reports and reemergence of psychotic symptoms after conversion from brand-name clozapine to a generic formulation // Clin. Ther. 2001. Vol. 23. № 10. P. 1720–1731.
6. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 № 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» // www.rg.ru/2013/07/03/lekarstva-dok.html.

Pharmacoeconomic Evaluation of Medicinal Drugs: Important Issues for Practitioners

S.K. Zyryanov¹, Zh.A. Galejeva²

¹Russian University of Peoples' Friendship

²Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Sergey Kensarinovich Zyryanov, sergey.k.zyryanov@gmail.com

Here, an issue of originator and generic drugs is discussed in terms of pharmacoeconomics. Due to some reasons, drugs with the same international nonproprietary name may differently exhibit efficacy and safety. In connection with this, practitioner should have access to objective information regarding therapeutic equivalence of generic drugs, which might guarantee that patients would be administered with efficient, high quality and safe drugs by taking into consideration their economic advantages.

Key words: clinical and economic analysis, originator drug, generic drug, bioequivalence

ФЛЕКСИД®

ЛЕВОФЛОКСАЦИН ЕВРОПЕЙСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

ТОЧНО В ЦЕЛЬ

- Широкий спектр антимикробной активности¹
- В 3-5 раз большая концентрация в тканях и органах, по сравнению с плазмой крови²
- Отсутствие перекрестной устойчивости с другими классами антимикробных средств¹
- Удобство терапии – курсовые упаковки 5 и 14 таблеток, и возможность деления таблетки на 250мг²

Список литературы:

1. Яковлев С.В. «Значение левофлоксацина при респираторных инфекциях». РМЖ 7 от 02.04.2008. стр. 471;
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Флексид®.

RU1604471765

ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3, тел.: +7 (495) 660-75-09
www.sandoz.ru

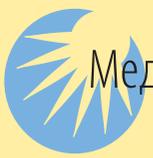
КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ФЛЕКСИД®

Торговое наименование: Флексид®. Международное непатентованное название: левофлоксацин. Регистрационный номер: ЛСР-006977/08. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Показания к применению: Инфекции, вызванные чувствительными к левофлоксацину штаммами микроорганизмов: инфекции ЛОР-органов (острый синусит); инфекции нижних дыхательных путей (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония); инфекции мочевыводящих путей; хронический бактериальный простатит; инфекции кожи и мягких тканей; в составе комплексной терапии лекарственно-устойчивых форм туберкулеза. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к левофлоксацину или другим хинолонам и/или к другим компонентам препарата; эпилепсия; поражения сухожилий, возникшие при ранее проводившемся лечении фторхинолонами; редкие наследственные формы непереносимости лактозы, дефицит лактазы или нарушение всасывания глюкозы/галактозы (т.к. в составе содержится лактоза); детский и подростковый возраст (до 18 лет); беременность и период грудного вскармливания; миастения gravis. **Способ применения и дозы:** внутрь. Таблетки Флексид® следует принимать в дозе 250–500 мг 1 или 2 раза в день (в зависимости от заболевания), независимо от приема пищи, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости. Доза препарата и продолжительность лечения зависят от показаний к применению и тяжести течения заболевания. При подборе доз таблетки можно разделить на части по разделительной риске. Лечение препаратом Флексид® должно продолжаться минимум еще 48–72 ч. после исчезновения симптомов заболевания. Максимальная суточная доза — 1000 мг. Пациентам с нарушениями функции почек необходим индивидуальный подбор дозы (клиренс креатинина < 50 мл/мин). При нарушении функции печени не требуется специального подбора доз. Индивидуального подбора доз для пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) не требуется (однако необходимо контролировать клиренс креатинина). **Побочное действие:** тошнота, диарея, рвота, повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), головная боль, головокружение, бессонница. **С осторожностью:** С осторожностью левофлоксацин следует применять у пациентов с почечной недостаточностью; с дефицитом

глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (повышается риск возникновения гемолитической анемии); с сахарным диабетом; с психозами и другими психическими нарушениями в анамнезе; с известными факторами риска удлинения интервала QT (врожденный синдром удлиненного интервала QT; одновременный прием препаратов, способных пролонгировать интервал QT (например, антиаритмические препараты IA и III классов, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики); пожилые пациенты и женщины могут быть более чувствительны к препаратам, удлиняющим интервал QT); с некоррированными электролитными нарушениями (например, гипомагниемия, гипокалиемия, гипонатриемия); у пожилых пациентов; пациентов с заболеваниями сердца (например, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия); с предрасположенностью к судорожным реакциям (атеросклероз сосудов головного мозга, нарушения мозгового кровообращения (в анамнезе), органические заболевания центральной нервной системы); печеночной порфирией; при одновременном приеме лекарственных средств, снижающих порог судорожной готовности головного мозга (фенбуфен и другие подобные ему нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), теофиллин); при одновременном приеме препаратов, влияющих на тубулярную секрецию (например, пробенецид и циметидин). **Особые указания:** таблетки Флексид® необходимо принимать за 2 ч. до или через 2 ч. после приема солей железа, солей цинка, сукральфата или дидазолина (только тех препаратов дидазолина, которые содержат в качестве вспомогательных веществ магний и алюминий). В редких случаях, наблюдаемых во время лечения хинолонами, тендинит может привести к разрыву связок, особенно ахиллова сухожилия. Если имеется подозрение на тендинит, прием таблеток Флексид® необходимо прекратить и начать соответствующее лечение. Если имеется подозрение на псевдомембранозный колит, прием таблеток Флексид® следует немедленно прекратить. Во время лечения препаратом Флексид® необходимо избегать прямого ультрафиолетового излучения. У пациентов, получающих фторхинолоны, включая левофлоксацин, отмечалась сенсорная и сенсорно-моторная периферическая нейропатия, начало которой может быть быстрым. Таблетки Флексид® не следует применять у пациентов с псевдопаралитической миастенией (myasthenia gravis). Левофлоксацин может ингибировать рост *Mycobacterium tuberculosis*, поэтому возможен ложноотрицательный результат бактериологического исследования на туберкулез. В период лечения левофлоксацином следует соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и выполнении других потенциально опасных видов деятельности.

РЕКЛАМА ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) РАБОТНИКОВ



Доброкачественная гиперплазия предстательной железы – разбираем по косточкам

25 марта 2016 г. в рамках Второй Московской урологической школы при поддержке компании «Рекордати» прошел сателлитный симпозиум «Доброкачественная гиперплазия предстательной железы – разбираем по косточкам». Ведущие эксперты в области урологии сравнили возможности различных альфа-адреноблокаторов в лечении симптомов нижних мочевыводящих путей, обусловленных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Были представлены данные нового метаанализа клинических исследований, в которых оценивалось влияние альфа-адреноблокаторов на уродинамику и индекс инфравезикальной обструкции, а также результаты российского неинтервенционного (наблюдательного) многоцентрового исследования эффективности и безопасности применения силодозина у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.



К.м.н.
А.В. Говоров

Доцент кафедры урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, к.м.н. Александр Викторович ГОВОРОВ напомнил, что в основе развития симптомов нижних мочевыводящих путей (СНМП) и дезадаптации детрузора при доброкачественной гиперплазии предстательной же-

Инфравезикальная обструкция при доброкачественной гиперплазии предстательной железы: новый взгляд на альфа-адреноблокаторы

лезы (ДГПЖ) лежит инфравезикальная обструкция (ИВО). При ДГПЖ вследствие разрастания фиброзно-мышечной ткани переходной зоны предстательной железы просвет мочеиспускательного канала постепенно сужается, приводя к механической обструкции оттока мочи из мочевого пузыря. При этом компенсаторно усиливается активность симпатической нервной системы, которая опосредуется через подтип альфа1А-адренорецепторов предстательной железы и шейки мочевого пузыря, что приводит к развитию гипертонуса гладкомышечных элементов данной анатомической зоны. Инфравезикальная обструкция и дальнейшая дезадаптация де-

трузора становятся причиной функциональных нарушений мочеиспускания и обуславливают возникновение СНМП. Золотым стандартом лечения ДГПЖ считается трансуретральная резекция простаты, которая позволяет устранить механический компонент обструкции. В рекомендациях Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology) по лечению ненейрогенных симптомов нарушенного мочеиспускания у мужчин (куда входит ДГПЖ) отмечается, что хирургическое вмешательство значительно облегчает состояние больных¹. Так, сумма баллов по Международному опроснику для оценки симптомов при заболеваниях простаты

¹ Gravas S., Bach T., Bachmann A. et al. Management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO) / EAU, 2015 // www.uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Non-Neurogenic-Male-LUTS-Guidelines-2015-v2.pdf.



Сателлитный симпозиум компании «Рекордати»

(International Prostatic Symptom Score – IPSS) после трансуретральной резекции простаты снижается на 60–90% от исходного уровня, а максимальная скорость мочеиспускания возрастает на 150–300% по сравнению с исходным значением¹.

«Выполняя трансуретральную резекцию, мы надеемся устранить инфравезикальную обструкцию и соответственно СНМП. Однако у некоторых пациентов жалобы могут остаться и после операции», – отметил А.В. Говоров. В этой связи необходимо четко придерживаться показаний к оперативному вмешательству. Кроме того, благодаря широкому спектру лекарственных препаратов, которые имеются в арсенале уролога (альфа1-адреноблокаторы, ингибиторы 5-альфа-редуктазы, ингибиторы фосфодиэстеразы пятого типа), во многих случаях можно облегчить состояние больных ДГПЖ, используя только консервативные методы.

Препаратами первой линии при лечении мужчин с СНМП, вызванных ДГПЖ, являются альфа-адреноблокаторы¹. Альфа-адреноблокаторы совершили революцию в лечении ДГПЖ, пройдя путь от вспомогательных средств, применяющихся в период ожидания операции, до самостоятельного признанного эффективным метода лечения.

В основе механизма действия альфа-адреноблокаторов лежит универсальное влияние на симпатическую нервную систему и, следовательно, на динамический компонент инфравезикальной обструкции. Блокируя альфа1-адренорецепторы, альфа-адреноблокаторы расслабляют гладкую мускулатуру нижних мочевых путей, уменьшая обструкцию и облегчая выраженность симптомов ДГПЖ. Во всех последних руководствах альфа1-адреноблокаторы названы препаратами выбора для лечения

СНМП у мужчин ввиду высокой эффективности, быстрого наступления эффекта, низкого риска развития побочных действий¹. Медикаментозное лечение данными препаратами позволяет снизить сумму баллов IPSS в среднем на 30–40% от исходного уровня и увеличить максимальную скорость мочеиспускания в среднем на 20–25% от исходных значений¹. «Если сравнивать количественные показатели, то трансуретральная резекция эффективнее лечения альфа-адреноблокаторами. Однако по субъективным ощущениям пациентов разница может быть не так заметна», – пояснил А.В. Говоров.

Действительно ли альфа-адреноблокаторы влияют на ИВО? Единственный достоверный метод оценки степени инфравезикальной обструкции – это уродинамическое исследование. В этом году были опубликованы результаты нового метаанализа по оценке влияния альфа1-адреноблокаторов на уродинамику². Отбирались работы, в которых уродинамическое исследование проводилось до начала и после лечения альфа-адреноблокаторами, а затем оценивалась динамика изменения индекса ИВО по данным отобранных исследований.

Индекс ИВО является расчетной величиной, которая комплексно описывает степень обструкции оттока мочи из мочевого пузыря. Этот цифровой показатель выражает соотношение между максимальной скоростью потока мочи (Q_{max}) и давлением детрузора во время мочеиспускания (P_{det}).

Рассчитывается по формуле²: индекс ИВО = $P_{det} \cdot Q_{max} - (2 \times Q_{max})$. Трактовка значений индекса ИВО приведена в таблице. Расчет индекса ИВО не используется в повседневной практике уролога, так как его определение является сложной в техническом отношении и дорогостоящей процедурой, которая предусматривает помещению датчиков в прямую кишку и мочевого пузыря. Однако индекс ИВО рассчитан для всех существующих адреноблокаторов в большом количестве клинических исследований.

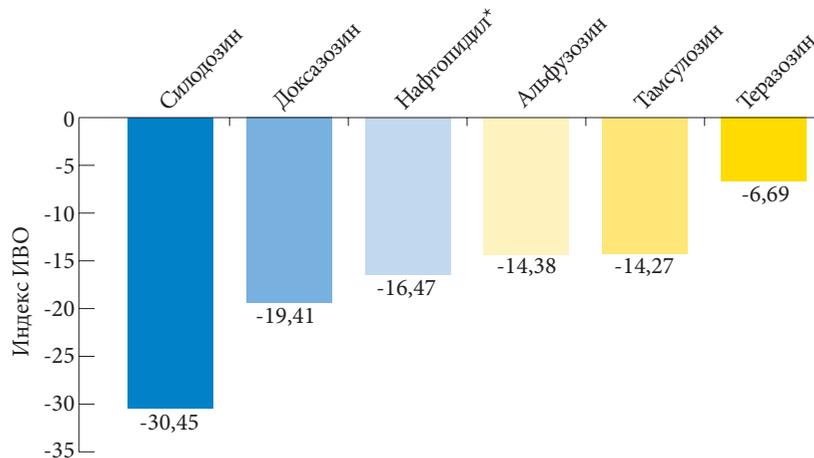
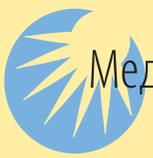
При проведении скрининга для метаанализа полностью удовлетворили критериям отбора 17 исследований. Метаанализ показал, что все альфа1-адреноблокаторы значимо снижали индекс ИВО (в среднем на 14 пунктов)². Снижение инфравезикальной обструкции позволяет сохранить сократительную способность мочевого пузыря и тем самым обеспечить его нормальное функционирование. Максимальное уменьшение индекса ИВО наблюдалось при применении силодозина (препарат Урорек) – нового уроселективного альфа-адреноблокатора (рис. 1). Если все альфа-адреноблокаторы примерно равно эффективны в адекватно подобранных дозах, почему силодозин в большей степени влияет на индекс ИВО? Уродинамическая эффективность альфа-адреноблокатора связана с фармакологической селективностью. Доказано, что из всех альфа-адреноблокаторов силодозин характеризуется максимальной

Таблица. Трактовка индекса инфравезикальной обструкции

Значение индекса инфравезикальной обструкции	Трактовка
> 40	Обструкция
20–40	Промежуточное состояние
< 20	Отсутствие обструкции

² Fusco F., Palmieri A., Ficarra V. et al. A1-blockers improve benign prostatic obstruction in men with lower urinary tract symptoms: a systematic review and meta-analysis of urodynamic studies // Eur. Urol. 2016. [Epub. ahead of print].

Урология

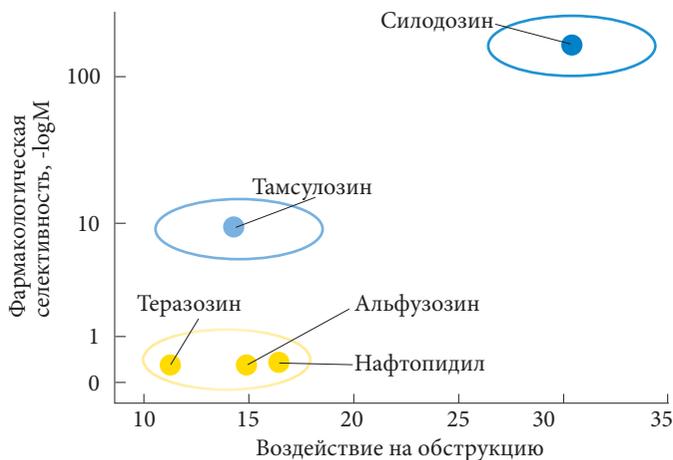


* Данный альфа-адреноблокатор представлен только в Японии.

Рис. 1. Изменение (в среднем) индекса инфравезикальной обструкции при применении различных альфа-адреноблокаторов²

уроселективностью в отношении подтипа альфа1А-адренорецепторов³. Альфа1А-адренергические рецепторы регулируют тонус гладкомышечной ткани нижних мочевых путей и сосредоточены преимущественно в ткани предстательной железы, мочевого пузыря и простатической части уретры. Рецепторы подтипа альфа1В локализируются в периферическом сосудистом русле и регулируют

тонус мышечного слоя сосудов. Средство силодозина к альфа1А-рецепторам в 162 раза превосходит такое к альфа1В-рецепторам (у тамсулозина это соотношение составляет 10:1, у альфузозина – 1:1)⁴. Именно поэтому у силодозина наблюдается наилучший баланс между фармакологической селективностью и воздействием на расстройства мочеиспускания, вызванные ДГПЖ (рис. 2)².



ГРУППА 3	
Селективность	Воздействие на обструкцию
Высокая	+++
ГРУППА 2	
Селективность	Воздействие на обструкцию
Средняя	++
ГРУППА 1	
Селективность	Воздействие на обструкцию
Отсутствует	+

Рис. 2. Сегментация альфа1-адреноблокаторов по селективности и воздействию на индекс инфравезикальной обструкции²

Благодаря уникальной уроселективности силодозин не только демонстрирует высокую эффективность, но и, блокируя преимущественно альфа1А-рецепторы, минимально воздействует на сердечно-сосудистую систему. Риск возникновения ортостатической гипотензии при одновременном приеме силодозина с антигипертензивными препаратами (блокаторами ренин-ангиотензиновой системы, бета-блокаторами, блокаторами кальциевых каналов и диуретиками) крайне низок (1,4% на фоне приема силодозина одновременно с антигипертензивными препаратами, 1,3% при приеме только силодозина и 1,0% в группе плацебо)³. Силодозин не потенцирует действие гипотензивных препаратов, в связи с чем снижения доз препаратов во время одновременного применения с гипотензивной терапией не требуется³.

Как действие силодозина на динамический компонент ИВО влияет на клиническую картину ДГПЖ? По результатам рандомизированного, двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования с участием 955 мужчин с ДГПЖ, силодозин как минимум не уступал тамсулозину в отношении облегчения симптомов как накопления, так и опорожнения по шкале IPSS (рис. 3)⁵.

Силодозин в большей степени облегчал наиболее тягостные симптомы ДГПЖ (ноктурию, учащенное мочеиспускание днем и ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря) по сравнению с тамсулозином и плацебо (различия статистически значимы). Доля пациентов с одновременным улучшением по трем из наиболее беспокоящих симптомов была статистически

³ Montorsi F. Profile of silodosin // Eur. Urol. Suppl. 2010. Vol. 9. № 4. P. 491–449.

⁴ Tatemishi S., Kobayashi K., Maezawa A. et al. Alpha1-adrenoceptor subtype selectivity and organ specificity of silodosin (KMD-3213) // Yakugaku Zasshi. 2006. Vol. 126. Spec. P. 209–216.

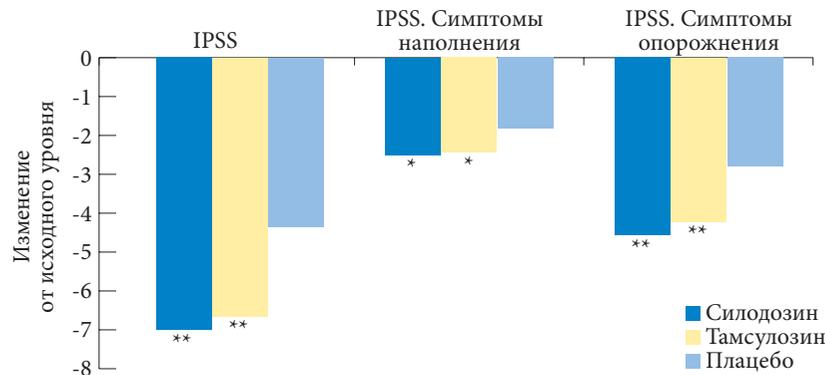
⁵ Chapple C.R., Montorsi F., Tammela T.L. et al. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe // Eur. Urol. 2011. Vol. 59. № 3. P. 342–352.



Сателлитный симпозиум компании «Рекордати»

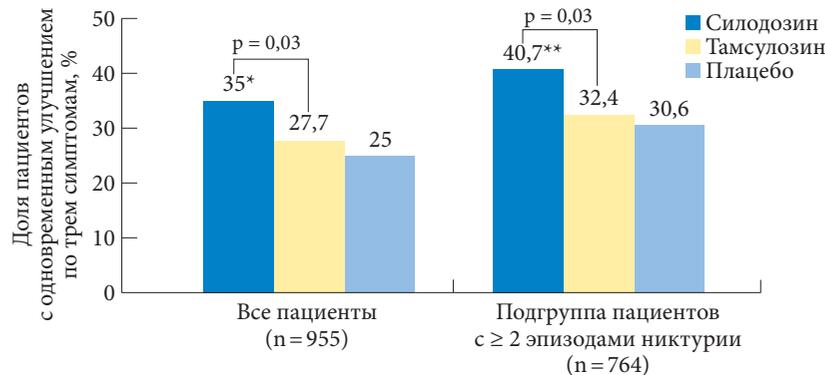
достоверно выше при приеме силодозина, чем при приеме тамсулозина (35 и 27,7% соответственно, $p = 0,03$), даже в подгруппе пациентов, у которых до начала исследования наблюдалось не менее двух эпизодов ноктурии (40,7 и 32,4% соответственно, $p = 0,03$) (рис. 4)^{3,5}. Силодозин эффективен в отношении самого тягостного симптома ДГПЖ – ноктурии. Число пациентов, у которых количество эпизодов ноктурии за ночь сократилось как минимум на один, в группе силодозина было статистически достоверно выше, чем в группе плацебо (67 и 55% соответственно), и количественно выше по сравнению с группой тамсулозина (67 и 63% соответственно)³.

В заключение А.В. Говоров еще раз отметил, что данные нового метаанализа позволяют с уверенностью говорить о том, что альфа1-адреноблокаторы снижают индекс ИВО у пациентов с СНМП, обусловленными ДГПЖ. При этом уменьшение индекса ИВО клинически значимо, несмотря на то что у ряда этих пациентов увеличение максимальной скорости мочеиспускания может быть несущественным. Именно поэтому пациенты чувствуют себя гораздо лучше, даже если максимальная скорость мочеиспускания объективно возросла незначительно.



* $p < 0,01$ по сравнению с плацебо и исходным уровнем.
** $p < 0,001$ по сравнению с плацебо и исходным уровнем.

Рис. 3. Динамика симптомов по шкале IPSS при применении силодозина, тамсулозина и плацебо⁵



* $p = 0,02$ по сравнению с плацебо; $p = 0,03$ по сравнению с тамсулозином.
** $p = 0,04$ по сравнению с плацебо; $p = 0,03$ по сравнению с тамсулозином.

Рис. 4. Облегчение наиболее тягостных симптомов ДГПЖ на фоне 12-недельной терапии (силодозин 8 мг, тамсулозин 0,4 мг, плацебо): ретроспективный анализ многоцентрового, двойного слепого плацебоконтролируемого исследования III фазы (955 пациентов с ДГПЖ)^{3,5}

Новые данные об эффективности и безопасности силодозина

Главный уролог Минздрава России и г. Москвы, заведующий кафедрой урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, профессор Дмитрий Юрьевич ПУШКАРЬ представил результаты отечественного неинтервенционного (наблюдательного) многоцентрового проспективного исследования⁶. Перед исследователями стояли две задачи: оценить эффективность силодозина в лечении СНМП/

ДГПЖ в условиях российской клинической практики и дополнить данные по безопасности применения силодозина. В исследовании приняли участие 40 урологов из 21 города России (всего 39 центров). В исследование было включено 1000 больных. Средний возраст пациентов составил $64,99 \pm 8,07$ года (медиана – 64,5 года), средняя длительность ДГПЖ – $3,64 \pm 5,058$ года



Профессор
Д.Ю. Пушкар

⁶ Пушкар Д.Ю., Берников А.Н., Садченко А.В. Силодозин в лечении больных ДГПЖ – результаты российского мультицентрового наблюдательного исследования // Урология. 2015. № 5. С. 31–37.

урология

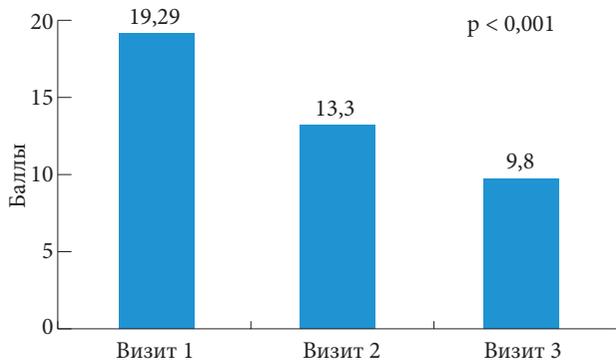
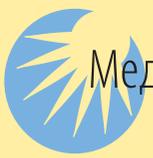


Рис. 5. Снижение суммы баллов по шкале IPSS на фоне лечения силодозином 8 мг один раз в сутки (разница по сравнению с исходным уровнем статистически достоверна)⁶

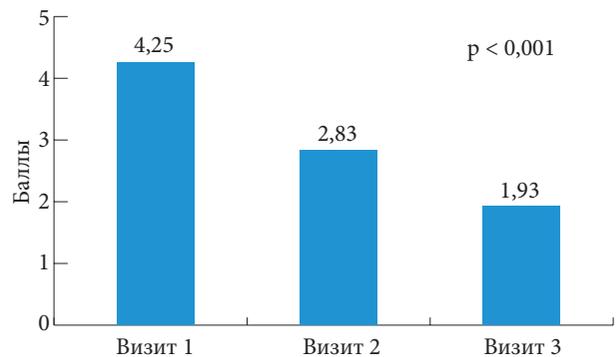


Рис. 6. Позитивные изменения в оценке качества жизни пациентами на фоне приема силодозина 8 мг один раз в сутки (разница по сравнению с исходным уровнем статистически достоверна)⁶

(медиана – 1,1 года). Среди сопутствующих заболеваний чаще всего отмечались сердечно-сосудистая патология и нарушения мозгового кровообращения – по 39 (3,9%) случаев. Распространенность других сопутствующих заболеваний не достигала 3%. Что касается урологической патологии, то случаи задержки мочи в анамнезе имели место у 115 (11,5%) пациентов, инфекции мочевыводящих путей – у 131 (13,1%), простатит – у 171 (17,1%), нарушения эякуляции – у 55 (5,5%), эректильная дисфункция – у 103 (10,3%) больных.

Пациенты принимали силодозин 8 мг один раз в сутки на протяжении восьми недель. Всего в рамках исследования было предусмотрено три визита к урологу: при включении в исследование, через четыре и восемь недель после включения в исследование. На каждом визите пациенты заполняли опросник IPSS, сообщали о нежелательных явлениях.

Эффективность лечения силодозином по динамике суммы баллов по шкале IPSS и позитивные изменения в оценке ка-

чества жизни пациентами при применении силодозина представлены на рис. 5 и 6⁶.

Досрочно выбыли из исследования 12 (1,2%) пациентов, из них четверо вследствие развития нежелательной лекарственной реакции, один отозвал информированное согласие, семь пациентов были потеряны из наблюдения.

За время исследования всего у 12 (1,2%) пациентов было зарегистрировано 13 нежелательных явлений, 11 из которых врачи связывали с принимаемым препаратом, в двух случаях связь с каким-либо препаратом отсутствовала. Почти все нежелательные явления были легкой степени тяжести. Столь незначительное число побочных реакций подтверждает высокий уровень безопасности и хорошую переносимость силодозина.

«Можно гордиться тем, что в России проведено исследование с минимальным количеством выбывших пациентов и подтверждена эффективность препарата, продемонстрировавшего столь малое количество побочных эффектов», – отметил профессор Д.Ю. Пушкарь.

Заключение

В рамках симпозиума подробно рассматривались клинические преимущества силодозина (препарат Урорек) – нового уроселективного альфа-адреноблокатора.

Среди доступных на сегодняшний день альфа1-адреноблокаторов силодозин обладает самой высокой фармакологической уроселективностью. Силодозин положительно влияет на уродинамику, поскольку именно фармакологическая селективность определяет уродинамическую эффективность. Кроме того, подавляя преимущественно альфа1A-рецепторы, силодозин оказывает минимальное

воздействие на сердечно-сосудистую систему и может назначаться пациентам, которые получают антигипертензивные препараты. Таким образом, силодозин позволяет достичь стойкого положительного эффекта в отношении СНМП у пациентов с ДГПЖ и коморбидными заболеваниями при минимальном риске развития осложнений.

По результатам метаанализа клинических исследований, из всех альфа-адреноблокаторов силодозин максимально снижает индекс инфравезикальной обструкции, обеспечивая быстрое и стойкое облегчение сим-

птомов ДГПЖ. Эффективность и безопасность силодозина в лечении СНМП, обусловленных ДГПЖ, были подтверждены в ходе российского многоцентрового наблюдательного проспективного исследования. Консервативное лечение ДГПЖ проводится длительно, поэтому очень важно, что силодозин хорошо переносится и редко вызывает значимые побочные эффекты, обеспечивая пациентам высокое качество жизни.

Таким образом, благодаря уникальной уроселективности, позитивному воздействию на уродинамику, клинической эффективности и хорошей переносимости силодозин может считаться альфа-адреноблокатором выбора для терапии ДГПЖ.

DISCOVERYMED

IX Междисциплинарная
научно-практическая конференция
«УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ
И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ:
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ
ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ»

с симпозиумами: «Мужское здоровье»
и «Заболевания шейки матки»



19-20 мая 2016 г. с 9.30 до 17.30

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

МАСТЕР-КЛАССЫ

- «Кольпоскопический диагноз с возможными вариантами лечения» (2-3 ч)
- «Лазерное омоложение влагалища: косметологическая процедура или лечение?» с демонстрацией клинических случаев (1,5-2 ч)

!!! Оргкомитет конференции:

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





РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ
ЭНДОКРИНОЛОГОВ



Эндокринологический
научный центр

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов» и ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России приглашают вас принять участие в работе научно-образовательной конференции

Научно-образовательная конференция ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА И ДРУГИХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СКЕЛЕТА

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ КОНФЕРЕНЦИИ:

1. Актуальные вопросы диагностики остеопороза и метаболических заболеваний скелета. Спектр маркеров костного ремоделирования: методики определения и клиническое значение.
2. Лечение остеопороза и метаболических заболеваний скелета: от доказательной медицины к инновационным направлениям.
3. Антирезорбтивная и анаболическая терапия остеопороза и метаболических заболеваний скелета.
4. Современная стратегия профилактики остеопороза.
5. Возможности реабилитации пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата:
 - консервативная реабилитация при остеопорозе;
 - показания для хирургической коррекции при метаболических заболеваниях скелета.
6. Нарушения функции околотитовидных желез: гипер- и гипопаратиреоз. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма при хронической болезни почек.
7. Редкие метаболические заболевания скелета: несовершенный остеогенез, фосфопенические формы остеомалации, гипофосфатазия.

**19–20
М А Я
2 0 1 6**

ДАТА ПРОВЕДЕНИЯ: 19–20 мая 2016 года

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ: ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

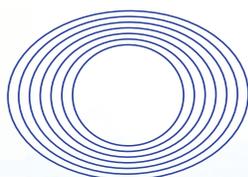
АДРЕС: г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, дом 11, корпус 3, Информационно-образовательный центр

МОСКВА, КРОКУС ЭКСПО
15–17 НОЯБРЯ 2016

XX

РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

20 ЛЕТ ОБЪЕДИНЯЯ СООБЩЕСТВО



ФГБУ РОНЦ
ИМ. Н.Н.БЛОХИНА
МИНЗДРАВА РОССИИ



АОР

Ассоциация
Онкологов
России

WWW.ROSONCOWEB.RU

УРОРЕК

силодозин 4мг; 8мг



Учащенное мочеиспускание

Ноктурия

Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря

Качество жизни

ДЛЯ ИДЕАЛЬНОГО СЧЕТА
в матче против ДГПЖ

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

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



Краткая инструкция по препарату Урорек (полная инструкция: см. инструкцию – вкладыш). Торговое название: Урорек. Лекарственная форма: капсулы 4мг и 8мг. МНН: Силодозин. Фармакотерапевтическая группа: средство лечения доброкачественной гиперплазии простаты. Код АТХ: [G04CA04]. Фармакодинамика: Силодозин, высокоселективный конкурентный антагонист $\alpha 1A$ -адренорецепторов, которые в основном расположены в простате, в тканях дна и шейки мочевого пузыря, капсуле простаты и простатической части уретры. Средство силодозина к $\alpha 1A$ -адренорецепторам, расположенным в мочевом пузыре, в 162 раза превосходит его способность взаимодействовать с $\alpha 1B$ -адренорецепторами, которые расположены в гладких мышцах сосудов. Благодаря высокой селективности силодозин не вызывает клинически значимого снижения артериального давления (АД) у пациентов с исходно нормальным АД. Показания к применению: Лечение симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Противопоказания к применению: Гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных компонентов или их непереносимость; Дети до 18 лет; Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); Тяжелая печеночная недостаточность (недостаточно клинических данных). Способ применения и дозы: Рекомендуемая доза – 8 мг однократно, одновременно с приемом пищи, предпочтительно в одно и то же время суток. Побочное действие: очень часто: >10, часто: от $\geq 1/100$ до < 1/10, нечасто: от $\geq 1/1000$ до < 1/100, редко: от $\geq 1/10\ 000$ до < 1/1000, очень редко: < 1/1000, частота неизвестна (имеющиеся данные не позволяют определить частоту). Нарушения со стороны иммунной системы очень редко: аллергические реакции: ангионевротический отек лица, языка и гортани. Нарушения со стороны психики нечасто: снижение либидо. Нарушения со стороны нервной системы часто: головокружение, редко: потеря сознания, частота неизвестна: симпоме. Нарушения со стороны сердца нечасто: тахикардия, редко: ощущение сердцебиения. Нарушения со стороны сосудов часто: ортостатическая гипотензия, нечасто: снижение АД. Нарушения со стороны ЖКТ часто: диарея, нечасто: тошнота, сухость во рту. Нарушения со стороны половых органов и молочной железы очень часто: ретроградная эякуляция, анэякуляция, нечасто: эректильная дисфункция. Срок годности: 3 года. Условия отпуска из аптек: По рецепту.

1. Tatemichi S et al. Yakugaku Zasshi 2006; 126: 209-216
2. Schwinn DA, Roehrborn CG. Int J Urol 2008; 15: 193-199
3. Lepor H. Rev Urol 2009; 11: S9-S13

4. Montorsi F. Eur Urol Suppl 2010; 9: 491-495
5. Silodosin Integrated Summary of Safety, September 2008, data on file

Организация, принимающая претензии:
ООО «Русфик», Россия. 123610 г.Москва,
Краснопресненская наб., д.12. Тел.: +7 (495) 225-80-01,
факс: +7 (495) 258-20-07, e-mail: info@rusfic.com

Для медицинских работников и специалистов здравоохранения.

 **RECORDATI**
GROUP

реклама