

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

# ФАРМАКОТЕРАПИЯ

26  
2015

*урология и нефрология*  
№3

## Стандарты лечения

**Острая неосложненная инфекция мочевых путей: анализ международных рекомендаций**

## Обзор

**Преимущества комбинированной терапии при длительном лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы**

## Лекции для врачей

**Неклассические эффекты вазопрессина  
Индолы и флавоноиды в химиопрофилактике рака предстательной железы**



# XV КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА УРОЛОГОВ

С УЧАСТИЕМ ЕВРОПЕЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ УРОЛОГОВ 

18–20 сентября 2015, Санкт-Петербург  
Конгрессно-выставочный центр «Экспофорум»

**В нынешнем году конгресс станет  
по-настоящему международным событием!**



Конгресс проводится с расширенным участием EAU



В работе конгресса планирует участвовать  
свыше 1300 специалистов из России и стран СНГ.  
Более 100 ведущих урологов Европы  
посетят конгресс



Площадь выставки – более 1500 м<sup>2</sup>,  
на которой продемонстрируют свою продукцию  
свыше 70 компаний



50% пленарных докладов  
читаются зарубежными специалистами



Мероприятие входит в план научно-практических  
мероприятий Министерства здравоохранения  
Российской Федерации на 2015 год

Организаторы



По всем вопросам, касающимся участия в конференции делегатов  
(регистрация, оплата участия, участие в гала-ужине, общая информация)  
и юридических лиц (спонсорство и выставка), обращайтесь в компанию «СТО Конгресс».



Папета Артем  
105613, г. Москва, Измайловское шоссе 71, стр. 8  
Тел.: +7 (495) 646 01 55  
Факс: +7 (495) 960 21 91  
[www.ctocongress.ru](http://www.ctocongress.ru)



# 16-17 октября 2015

КАЗАНЬ, ГТРК «Корстон»

III МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА

## МЕДИЦИНА И ЛЕЧЕНИЕ В РОССИИ И ЗА РУБЕЖОМ



*Приглашаем к участию!*

- МЕДИЦИНСКОЕ ОБОРУДОВАНИЕ И РАСХОДНЫЕ МАТЕРИАЛЫ
- ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ
- ЛЕЧЕНИЕ ЗА РУБЕЖОМ, ОЗДОРОВИТЕЛЬНЫЙ ТУРИЗМ
- САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ В РОССИИ

**+7 (846) 270-94-50**

**optimaexpo@mail.ru**

**www.optimaexpo.ru**



ВЫСТАВОЧНАЯ КОМПАНИЯ  
**ОПТИМА ЭКСПО**



# ВТОРОЙ ФОРУМ ЧАСТНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ СИБИРИ

**20-21**  
ноября 2015

Частная медицина –  
общественная потребность  
и драйвер развития отрасли

Отель Hilton Garden Inn  
г. Красноярск, ул. Молокова, 37



- ⦿ Консолидация медицинского сообщества и саморегулирование частных медицинских организаций
- ⦿ Создание эффективной системы медицинского страхования
- ⦿ Результаты III национального конгресса частных медицинских организаций (Москва, 2-3 апреля 2015 г.) с точки зрения представителей регионов
- ⦿ Качество и безопасность медицинской деятельности. Требования к медицинскому образованию
- ⦿ Итоги 66-й Генеральной ассамблеи Всемирной медицинской ассоциации в Москве

[www.rosmedforum.com](http://www.rosmedforum.com)



Конгресс оператор «СТО Конгресс»  
**Обухова Лилия**

Моб.: +7 (926) 918-96-80  
Тел.: +7 (495) 646-01-55 доб. 140

E-mail: lobuhova@ctogroup.ru  
E-mail: rusmedforum2015@ctogroup.ru



Эффективная  
фармакотерапия. 26/2015.  
Урология и нефрология. № 3

ISSN 2307-3586

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

**Ответственный секретарь**  
докт. мед. наук И.С. БАЗИН

**Редакционная коллегия**  
докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ  
докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА  
докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ  
докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА  
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. О.Д. ОСТРОУМОВА  
докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ  
докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ  
докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИСТИНИН  
докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

**Редакционный совет направления  
«Урология и нефрология»**  
О.И. АПОЛИХИН, И.А. АПОЛИХИНА,  
А.З. ВИНАРОВ, С.П. ДАРЕНКОВ,  
Т.И. ДЕРЕВЯНКО, В.М. ЕРМОЛЕНКО,  
С.Ю. КАЛИНЧЕНКО, А.А. КАМАЛОВ,  
В.А. КОВАЛЕВ, М.И. КОГАН,  
Н.Л. КОЗЛОВСКАЯ, Б.К. КОМЯКОВ,  
К.Л. ЛОКШИН, О.Б. ЛОРАН,  
А.Г. МАРТОВ, А.М. МИЛЛЕР,  
Н.А. МИХАЙЛОВА, Т.С. ПЕРЕПАНОВА,  
Д.Ю. ПУШКАРЬ, В.В. РАФАЛЬСКИЙ,  
И.В. ЧЕРНЫШЕВ, Е.М. ШИЛОВ

© Агентство медицинской информации «Медфорум»  
127422, Москва, ул. Тимирязевская,  
д. 1, стр. 3. тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор  
А. СИНИЧКИН

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  
Подписка и распространение  
Т. КУДРЕШОВА (t.kudreshova@medforum-agency.ru)

Отпечатано в типографии  
ООО «Юнион Принт». Тираж 8500 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ  
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс  
по каталогу «Роспечать» 57946

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](http://www.umedp.ru)**

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

# Содержание

## Стандарты лечения

- К.Б. КОЛОНТАРЕВ  
Обзор клинических рекомендаций по лечению  
острой неосложненной инфекции нижних мочевых путей 6

## Обзор

- Е.Н. ГОЛУБЦОВА, А.Б. БОГДАНОВ, Е.И. ВЕЛИЕВ  
Комбинированная терапия симптомов нижних  
мочевых путей у мужчин: современное состояние проблемы 14
- Л.Г. СПИВАК, А.З. ВИНАРОВ, Е.В. ЛАРЦОВА, Д.В. ПЛАТОНОВА  
Международный опыт применения  
ферментированного экстракта пыльцы разнообразных растений  
при симптомах нижних мочевых путей 22

## Лекции для врачей

- Х.С. ИБИШЕВ  
Современный взгляд на лечение и профилактику  
рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей 28
- Е.И. КАРПОВ  
Профилактика рака предстательной железы:  
современное состояние проблемы 32
- И.А. ТЮЗИКОВ, С.Ю. КАЛИНЧЕНКО, Л.О. ВОРСЛОВ, Ю.А. ТИШОВА  
Вазопрессин: неклассические эффекты и роль в патогенезе  
ассоциированных с возрастом заболеваний 38

ISSN 2307-3586

**Editor-in-Chief**

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

**Executive Editor**

I.S. BAZIN, MD, DMSci

**Editorial Board**

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

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

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.

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

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

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

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

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

**Editorial Council**

O.I. APOLIKHIN, I.A. APOLIKHINA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A.Z. VINAROV, V.M. YERMOLENKO

© **Medforum 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

## Treatment Standards

K.B. KOLONTAREV

A Review on Clinical Recommendations Regarding Treatment  
of Acute Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection

6

## Review

Ye.N. GOLUBTSOVA, A.B. BOGDANOV, Ye.I. VELIYEV

A Combination Therapy of the Lower  
Urinary Tract Symptoms in Men: Updated Status

14

L.G. SPIVAK, A.Z. VINAROV, Ye.V. LARTSOVA, D.V. PLATONOVA

International Experience of Using Fermented Pollen Extract  
from Various Plants under Lower Urinary Tract Symptoms

22

## Clinical Lectures

Kh.S. IBISHEV

Modern View on Treatment and Prophylaxis of Relapsing  
Lower Urinary Tract Infection

28

Ye.I. KARPOV

Prophylaxis of Prostate Cancer: Current Status of the Problem

32

I.A. TYUZIKOV, S.Yu. KALINCHENKO, L.O. VORSLOV, Yu.A. TISHOVA

Vasopressin: Non-Classic Effects and Role in Pathogenesis  
of Age-Associated Diseases

38





# **ОООН «Российское диализное общество» создано в 1998 году и является общественной организацией, объединяющей нефрологов России**

## **Основные направления деятельности РДО**

- Проведение национальных общероссийских конференций (1 раз в 2 года)
- Проведение ежегодного Международного семинара по нефрологии (с 1995 г.)
- Проведение локальных конференций в разных регионах России
- Проведение курсов продленного медицинского образования в сотрудничестве с Международным обществом нефрологов, ERA-EDTA и ФДПО МГМСУ
- Национальный регистр пациентов, получающих ЗПТ (публикуется 1 раз в 2 года)
- Подготовка национальных рекомендаций по различным разделам нефрологии
- Журнал «Нефрология и диализ» (4 номера в год) распространяется в России, Украине, Казахстане, Армении, Белоруссии и Грузии. В журнале публикуются оригинальные статьи и литературные обзоры по актуальным вопросам нефрологии, случаи из практики и клинические разборы, национальные рекомендации, переводы международных рекомендаций KDIGO (с разрешения). Аудитория журнала: нефрологи, педиатры и трансплантологи

Подробную информацию об обществе, правилах вступления и способах оплаты членских взносов можно получить на сайте [www.nephro.ru](http://www.nephro.ru)

## **Краткая информация о мероприятиях, планируемых РДО в 2015 г.**

### **1. VIII межрегиональная конференция РДО Приволжского федерального округа**

Даты проведения: 24-25 апреля 2015 г.

Место проведения: Россия, Саратов

### **2. Неделя нефрологии – 2015, в рамках которой пройдут:**

IX общероссийская конференция РДО

XIV международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ курс)

Международный конгресс Международного общества очищения крови ISBP 2015

Даты проведения: 15-19 сентября 2015 г.

Место проведения: Россия, Санкт-Петербург

### **3. VII межрегиональная конференция РДО Дальневосточного федерального округа**

Даты проведения: 16-17 октября 2015 г.

Место проведения: Россия, Хабаровск

### **4. Ежегодный обучающий курс по нефрологии в рамках программы нефрологических посольств ISN GO под руководством Н. Левина (США)**

Даты проведения: 26-31 октября 2015 г.

Место проведения: Россия, Москва

### **5. I межрегиональная конференция РДО Уральского федерального округа**

Даты проведения: 4-5 декабря 2015 г.

Место проведения: Россия, Екатеринбург

## **Контактная информация**

123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3, стр. 3

Андрусев Антон Михайлович, тел. (499) 1963122

Алпацкая Татьяна Николаевна, тел.: (499) 1961011, (903) 1887145

E-mail: [rosdialysis@mail.ru](mailto:rosdialysis@mail.ru)

Сайт: <http://www.nephro.ru>



# Обзор клинических рекомендаций по лечению острой неосложненной инфекции нижних мочевых путей

К.Б. Колонтарев

Адрес для переписки: Константин Борисович Колонтарев, kb80@yandex.ru

*Представлен обзор рекомендаций Европейской ассоциации урологов и Американского общества по борьбе с инфекционными заболеваниями, посвященных лечению острой неосложненной инфекции нижних мочевых путей. Отмечается, что основу терапии составляет применение антибактериальных препаратов, выбор которых должен осуществляться с учетом клинической картины, чувствительности наиболее вероятного возбудителя, эффективности препарата, подтвержденной в клинических исследованиях, а также его стоимости и доступности.*

**Ключевые слова:** неосложненная инфекция нижних мочевых путей, рекомендации, антибактериальная терапия

## Введение

Инфекции нижних мочевых путей (ИНМП) относятся к числу самых распространенных. В США около 15% от всех назначаемых в популяции антибиотиков применяются в связи с инфекцией мочевых путей [1]. Подобная ситуация наблюдается и в некоторых странах Европы [2]. Ежегодно более 7 млн обращений к амбулаторным специалистам в Америке вызвано явлениями цистита, около 100 тыс. госпитализаций обусловлено острым пиелонефритом. В России ежегодно регистрируют 26–36 млн случаев цистита. В течение жизни острый

цистит переносят 20–25% женщин, у каждой третьей из них в течение года возникает рецидив, а у 10% заболевание переходит в хроническую рецидивирующую форму [3].

Сегодня доступны многочисленные клинические рекомендации, посвященные диагностике и лечению инфекций мочевых путей. Наиболее широкое распространение среди них получили рекомендации Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology – EAU) и Американского общества по борьбе с инфекционными заболеваниями (Infectious Diseases

Society of America – IDSA). В данной статье представлен обзор рекомендаций этих профессиональных сообществ, в частности касающихся лечения острой неосложненной инфекции нижних мочевых путей (ИНМП).

## Рекомендации EAU

Эпидемиология, этиология и патофизиология

Острая неосложненная ИНМП включает в себя спорадические эпизоды или рецидивы острого цистита у здоровых в остальном людей. Как правило, острой неосложненной ИНМП страдают женщины без каких-либо значимых структурных и функциональных нарушений мочевых путей, заболеваний почек и сопутствующих заболеваний, способных оказывать негативное влияние на исход воспалительного процесса. У мужчин данное состояние отмечается крайне редко.

Почти половина женщин в течение своей жизни испытывает хотя бы один эпизод ИНМП. Примерно каждая третья женщина в возрасте до 24 лет переносит эпизод острого цистита [4]. Наиболее известным предрасполагающим фактором развития острого цистита является сахар-





ный диабет [5]. Другие факторы риска развития эпизода ИНМП приведены в табл. 1.

Спектр возбудителей острой ИНМП представлен в основном *Escherichia coli* (70–95%) и *Staphylococcus saprophyticus* (5–10%). Гораздо реже встречаются иные представители *Enterobacteriaceae* – *Proteus mirabilis* и *Klebsiella* spp. [6].

#### Диагностика

Диагноз острого неосложненного цистита с большой долей вероятности может быть установлен на основании клинической картины (дизурия, учащенное мочеиспускание и urgenность) при отсутствии факторов риска осложненной инфекции, а также выделений из влагалища и ирритативной симптоматики [7, 8]. Следует иметь в виду, что у пожилых пациенток указанные симптомы могут быть обусловлены иными причинами, нежели ИНМП [9].

У пациенток с компенсированной формой сахарного диабета эпизод острого цистита может быть отнесен к неосложненным. Однако у пациенток, длительно страдающих сахарным диабетом, могут развиваться нейрогенные нарушения мочеиспускания, что должно расцениваться как осложненная ИНМП.

Необходимо дифференцировать ИНМП и бессимптомную бактериурию, которая не должна квалифицироваться как инфекционное заболевание. Бессимптомная бактериурия не нуждается в специфической терапии, за исключением случаев выявления при скрининге бактериальной колонизации у беременных.

Лабораторная диагностика ИНМП ограничивается применением тест-полосок для полуколичественного определения наличия бактерий [10, 11]. Рутинное выполнение бактериологического исследования мочи не требуется. Проведение культурального исследования (посева) мочи показано только:

Таблица 1. Факторы риска развития острой ИНМП у женщин

Возраст	Фактор риска
Молодой	Половой акт Использование спермицидов Смена полового партнера Наличие в анамнезе инфекции мочевых путей у матери Наличие в анамнезе инфекции мочевых путей в детстве
Пожилрой	Наличие в анамнезе инфекции мочевых путей до менопаузы Недержание мочи Атрофический вагинит Цистоцеле Остаточная моча Катетеризация мочевого пузыря

- при подозрении на наличие острого пиелонефрита;
- отсутствии эффекта от терапии или рецидиве заболевания в течение двух – четырех недель после завершения терапии;
- атипичной симптоматике у женщин [12, 13];
- наличии острой ИНМП у беременных;
- подозрении на наличие ИНМП у мужчин.

Количественная концентрация уропатогенов  $\geq 10^3$  КОЕ/мл является микробиологическим подтверждением острой ИНМП у пациенток с симптомами неосложненного цистита [14]. Выполнение инвазивных методов исследования, таких как цистоскопия, при острой неосложненной ИНМП у женщин не показано.

#### Лечение

Назначение антибактериальных средств – это основа терапии острой неосложненной ИНМП, что подтверждено целым рядом исследований по сравнительному применению антибактериальных препаратов и плацебо [15]. Антибактериальный препарат выбирается с учетом таких факторов, как чувствительность наиболее вероятного возбудителя, частота возникновения побочных явлений, эффективность препарата по данным клинических исследований, его стоимость и доступность.

В соответствии с вышеуказанными критериями в большинс-

тве стран Европы препаратами выбора являются фосфомицина трометамол (3 г однократно), пивмецилиам (400 мг три раза в сутки в течение трех дней), а также макрокристаллический нитрофурантоин (100 мг два раза в сутки в течение пяти дней) [16–18]. Данные схемы показаны для терапии острой ИНМП у женщин и не должны применяться у мужчин. Следует отметить, что из перечисленных выше препаратов в России сегодня доступен только фосфомицина трометамол.

Чувствительность к фосфомицину в настоящее время сохраняет большинство продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) штаммов *Escherichia coli*. Однако испанские исследователи обнаружили рост резистентности к фосфомицину БЛРС-продуцирующей кишечной палочки. Следует отметить, что в данном исследовании более 60% устойчивых к фосфомицину штаммов были выделены у больных из домов престарелых. Следовательно, резистентные штаммы преимущественно являлись госпитальными возбудителями осложненных мочевых инфекций, и результаты исследования не могут быть напрямую экстраполированы на пациенток с острыми неосложненными циститами [19]. В целом в сравнении с цефалоспоридами и фторхинолонами, формирование устойчивости уропатогенов к фосфомицину происходит го-

урологическая



раздо медленнее и с минимальным коллатеральным ущербом, что стало одним из ключевых факторов при рекомендации включить его в ряд препаратов первой линии для лечения острых циститов.

Альтернативными препаратами, по данным EAU, являются триметоприм (и в монотерапии, и в комбинации с сульфаниламидом), а также фторхинолоны. Триметоприм/сульфаметоксазол (160/800 мг два раза в сутки в течение трех дней) или триметоприм (200 мг в течение пяти дней) могут использоваться только в тех регионах, где чувствительность *Escherichia coli* к ним превышает 80%, что исключает их применение в России [20, 21]. Несмотря на наличие в некоторых странах все еще допустимого уровня резистентности *Escherichia coli* к фторхинолонам, данная группа антибиотиков больше не относится к препаратам выбора для лечения острой ИНМП в связи с наличием значимой частоты побочных эффектов и высоким уровнем резистентности.

Аминопенициллины не применяются для эмпирической терапии острой ИНМП в связи с повсеместно высоким уровнем

резистентности к ним кишечной палочки. Аминопенициллины в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз (ампициллин/сульбактам или амоксициллин/клавуланат), а также пероральные цефалоспорины первого и второго поколения в целом могут использоваться в отдельных случаях, но при краткосрочной терапии они уступают препаратам выбора в эффективности и не рекомендованы для эмпирической терапии [22, 23]. В табл. 2 представлены рекомендованные EAU препараты для лечения острой неосложненной ИНМП.

### Рекомендации IDSA

Макрокристаллический нитрофурантоин (100 мг два раза в сутки в течение пяти дней)

Результаты четырех рандомизированных сравнительных исследований по применению макрокристаллического нитрофурантоина у пациенток с острой неосложненной ИНМП позволили сделать следующие выводы [16, 24–26]:

1) макрокристаллический нитрофурантоин в дозе 100 мг два раза в сутки в течение семи дней обладает схожей клинической эффективностью:

- с ципрофлоксацином (100 мг два раза в сутки в течение трех дней) – 93 по сравнению с 95%;
- триметопримом/сульфаметоксазолом (160/800 мг два раза в сутки в течение семи дней) – 93 по сравнению с 95%;
- фосфомицином (3 г однократно) – 89 по сравнению с 90%.

2) макрокристаллический нитрофурантоин в дозе 100 мг два раза в сутки в течение пяти дней эквивалентен по клинической и микробиологической эффективности с триметопримом/сульфаметоксазолом (160/800 мг два раза в сутки в течение трех дней);

3) макрокристаллический нитрофурантоин в дозе 100 мг четыре раза в сутки в течение трех дней превосходит по эффективности плацебо в лечении острой неосложненной ИНМП.

Можно говорить о высокой клинической (88–93%) и бактериологической (81–92%) эффективности исследуемого препарата.

Проанализированные рандомизированные исследования свидетельствуют о высокой эффективности макрокристаллического нитрофурантоина в отношении острой неосложненной ИНМП. Курс терапии может быть сокращен до пяти дней при

Таблица 2. Рекомендованная EAU антимикробная терапия острой неосложненной цистита

Препарат	Дневная доза	Длительность	Комментарий
<i>Препараты выбора</i>			
Фосфомицина трометамол	3 г однократно	Один день	
Макрокристаллический нитрофурантоин	100 мг два раза в сутки	Пять дней	Нет в России
Пивмециллинам	400 мг три раза в сутки	Три дня	Нет в России
<i>Альтернативная терапия</i>			
Ципрофлоксацин	250 мг два раза в сутки	Три дня	Запрещен при беременности
Левифлоксацин	250 мг два раза в сутки	Три дня	Запрещен при беременности
Офлоксацин	200 мг два раза в сутки	Три дня	Запрещен при беременности
Цефалоспорины первого и второго поколения	500 мг два раза в сутки	Три дня	
<i>При резистентности Escherichia coli менее 20%</i>			
Триметоприм	200 мг два раза в сутки	Пять дней	Запрещен в первом триместре беременности
Триметоприм/сульфаметоксазол	160/800 мг два раза в сутки	Три дня	Запрещен в третьем триместре беременности





сохранении клинической и бактериологической эффективности. В России нитрофурантоин макрокристаллический не зарегистрирован.

**Триметоприм/сульфаметоксазол (160/800 мг два раза в сутки в течение трех дней)**

Триметоприм/сульфаметоксазол традиционно считался препаратом выбора для лечения острой неосложненной ИНМП в США. Однако в связи с резким ростом резистентности *Escherichia coli* к данному препарату (в основном за пределами Америки) показания к его применению были пересмотрены.

Настоящие рекомендации основываются на четырех сравнительных рандомизированных исследованиях эффективности применения триметоприма/сульфаметоксазола у пациенток с острым неосложненным циститом [25, 27–29].

В двух исследованиях сравнивалась эффективность триметоприма/сульфаметоксазола и фторхинолонов [25, 27]. При этом в обоих случаях проводился более длительный – семидневный – курс приема триметоприма/сульфаметоксазола. Триметоприм/сульфаметоксазол продемонстрировал сравнимую раннюю клиническую и бактериологическую эффективность, однако уступал ципрофлоксацину по такому показателю, как поздняя бактериологическая эффективность [25].

В исследовании D. Kavatha и соавт. сравнивалась эффективность трехдневного курса приема триметоприма/сульфаметоксазола 160/800 мг два раза в сутки и цефподоксима проксетила 100 мг два раза в сутки [28]. Клиническая эффективность была отмечена в 100% случаев в группе триметоприма/сульфаметоксазола и в 92% в группе цефподоксима. Аналогичные результаты были получены по бактериологической эффективности. М.А. Minassian и соавт. [29] провели сравнение триметоприма/сульфаметоксазола (160/800 мг

два раза в сутки в течение трех дней) и макрокристаллического нитрофурантоина (100 мг два раза в сутки в течение пяти дней). Полное клиническое излечение спустя 30 дней терапии отмечено у 79% пациенток в группе триметоприма/сульфаметоксазола и у 84% пациенток в группе нитрофурантоина. Краткосрочная клиническая эффективность спустя пять – девять дней терапии была эквивалентной в обеих группах.

Таким образом, можно говорить о выраженном клиническом эффекте у данного препарата при условии устойчивости к нему *Escherichia coli* не выше 20%. Следовательно, его применение в России нецелесообразно в виду превышения указанной величины резистентности.

**Фосфомицина трометамол (3 г однократно)**

Были проанализированы два исследования, в которых сравнивалась эффективность фосфомицина трометамола (3 г однократно) и макрокристаллических нитрофурантоина (100 мг два раза в сутки в течение семи дней) [26] и триметоприма (100 мг два раза в сутки в течение пяти дней) [29]. В исследовании G.E. Stein и соавт. [26] была подтверждена сравнимая краткосрочная клиническая эффективность фосфомицина и нитрофурантоина (91 и 95% соответственно). Поздняя клиническая эффективность также была высокой и значимо не отличалась (93–94%). Поздняя микробиологическая эффективность оказалась выше в группе фосфомицина (96%) по сравнению с нитрофурантоином (91%). В исследовании М.А. Minassian и соавт. [29] была показана идентичная краткосрочная бактериологическая эффективность (83%) фосфомицина и триметоприма.

Имеются данные о нескольких исследованиях *in vitro*, продемонстрировавших активность фосфомицина в отношении ванкомицин-резистентных энтерококков, метициллин-резистент-

Фосфомицина трометамол благодаря удобному режиму дозирования, а также высокой клинической и бактериологической эффективности в ряде стран является препаратом первого ряда при лечении острой неосложненной инфекции нижних мочевых путей, что подтверждено рекомендациями EAU и IDSA

ных золотистых стафилококков и БЛРС-продуцирующих грамотрицательных микроорганизмов [30]. Фосфомицин благодаря удобному режиму дозирования, а также высокой клинической и бактериологической эффективности в ряде стран является препаратом первого выбора для лечения острой неосложненной ИНМП, что подтверждено рекомендациями EAU.

**Пивмециллинам (400 мг два раза в сутки в течение трех – семи дней)**  
Данный препарат является пероральной формой мециллинама. Пивмециллинам активен относительно грамотрицательных уропатогенов.

Были проанализированы два исследования [31]. В одном из них сравнивалась эффективность различных доз, режимов и длительности приема препарата. Прием пивмециллинама 200 мг три раза в сутки в течение семи дней, 200 мг два раза в сутки в течение семи дней и 400 мг два раза в сутки в течение трех дней привел к краткосрочной клинической эффективности в 62, 64 и 55% случаев соответственно, а также к бактериологической эффективности в 93, 94 и 84% случаев соответственно.

В другом рандомизированном исследовании сравнивали эффективность пивмециллинама и норфлоксацина, которые принимались по одинаковой схеме: по 400 мг два раза в сутки в течение трех дней. В группе пивмециллинама была обнаружена меньшая



Таблица 3. Рекомендации IDSA по терапии острой неосложненной ИНМП

Препарат	Дневная доза	Длительность	Комментарии
<i>Препараты выбора</i>			
Макрокристаллический нитрофурантоин	100 мг два раза в сутки	Пять дней	Отсутствует в России
Триметоприм-сульфаметоксазол	160/800 мг два раза в сутки	Три дня	Резистентность более 20% в России
Фосфомицина трометамол	3 г однократно		
Пивмециллинам	400 мг два раза в сутки	Пять дней	Отсутствует в России
<i>Альтернативная терапия (фторхинолоны, бета-лактамы)</i>			

по сравнению с группой норфлоксацина клиническая (82 и 88%) и бактериологическая эффективность (75 и 91% соответственно). Данный препарат отсутствует во многих странах, в том числе он не зарегистрирован в России. Однако в тех регионах, где он доступен, его применение в отношении возбудителей острой неосложненной ИНМП оправданно благодаря значимому уровню клинической и бактериологической эффективности, а также низкому уровню резистентности *Escherichia coli*.

#### Фторхинолоны

Проведен анализ 12 рандомизированных исследований, изучавших эффективность различных препаратов фторхинолонового отряда в отношении возбудителя острой неосложненной ИНМП. Авторы рекомендаций пришли к выводу, что фторхинолоны сохраняют

эффективность в отношении возбудителей ИНМП, однако возрастающая резистентность к данным препаратам во всем мире резко ограничивает их применение. Именно поэтому фторхинолоны в Европе сегодня относятся к альтернативным препаратам. В России назначение этого класса антибиотиков в качестве терапии первого выбора для лечения острой неосложненной ИНМП также признано нецелесообразным. Рекомендации IDSA по терапии острой неосложненной ИНМП представлены в табл. 3.

#### Заключение

Выбор антибактериального препарата должен основываться на выраженности клинических симптомов, данных по антибиотикорезистентности в конкретном регионе, а также учитывать аллергологический анамнез па-

циента, доступность и стоимость препаратов. При подозрении на острый пиелонефрит (лихорадка, боль в поясничной области, длительное наличие симптомов острого цистита) не рекомендуется использовать препараты, плохо накапливающиеся в почках. Большинство антибиотиков из рекомендованных EAU и IDSA к использованию в качестве препаратов первого выбора для лечения острой неосложненной ИНМП или не зарегистрированы в России, или их применение нецелесообразно ввиду высокого уровня резистентности. Единственным доступным препаратом, обладающим необходимым уровнем чувствительности в отношении возбудителя ИНМП, в настоящее время является фосфомицина трометамол, что обуславливает его широкое применение в нашей стране. 🌐

#### Литература

1. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs // Am. J. Med. 2002. Vol. 113. Suppl. 1A. P. 5–13.
2. Nedre urinvägsinfektioner hos kvinnor [UTI – lower urinary tract infections in females] Swedish Medical Product Agency, 2007 // www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/UVI\_rek.pdf.
3. Урология. Российские клинические рекомендации / под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
4. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs // Dis. Mon. 2003. Vol. 49. № 2. P. 53–70.
5. Fünfstick R., Nicolle L.E., Hanefeld M., Naber K.G. Urinary tract infection in patients with diabetes mellitus // Clin. Nephrol. 2012. Vol. 77. № 1. P. 40–48.
6. Naber K.G., Schito G., Botto H. et al. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy // Eur. Urol. 2008. Vol. 54. № 5. P. 1164–1175.
7. Wagenlehner F.M., Hoyme U., Kaase M. et al. Uncomplicated urinary tract infections // Dtsch. Arztebl. Int. 2011. Vol. 108. № 24. P. 415–423.
8. Stamm W.E., Hooton T.M. Management of urinary tract infections in adults // N. Engl. J. Med. 1993. Vol. 329. № 18. P. 1328–1334.
9. Foxman B., Somsel P., Tallman P. et al. Urinary tract infection among women aged 40 to 65: behavioral and sexual risk factors // J. Clin. Epidemiol. 2001. Vol. 54. № 7. P. 710–718.
10. Bradbury S.M. Collection of urine specimens in general practice: to clean or not to clean? // J. R. Coll. Gen. Pract. 1988. Vol. 38. № 313. P. 363–365.
11. Lifshitz E., Kramer L. Outpatient urine culture: does collection technique matter? // Arch. Intern. Med. 2000. Vol. 160. № 16. P. 2537–2540.

# МОНУРАЛ®

ФОСФОМИЦИНА ТРОМЕТАМОЛ

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



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



**000 «Замбон Фарма»**  
119002, Москва, Глазовский пер., д. 7, офис 17  
Тел. (495) 933-38-30 (32), факс 933-38-31

Реклама РУ №ФСЗ 2008/02844

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.





12. *Fihn S.D.* Clinical practice. Acute uncomplicated urinary tract infection in women // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. № 3. P. 259–266.
13. *Foxman B., Brown P.* Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs // *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2003. Vol. 17. № 2. P. 227–241.
14. *Kunin C.* Urinary tract infections: detection, prevention and management. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.
15. *Falagas M.E., Kotsantis I.K., Vouloumanou E.K., Rafailidis P.I.* Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Infect.* 2009. Vol. 58. № 2. P. 91–102.
16. *Gupta K., Hooton T.M., Roberts P.L., Stamm W.E.* Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women // *Arch. Intern. Med.* 2007. Vol. 167. № 20. P. 2207–2212.
17. *Lecomte F., Allaert F.A.* Single-dose treatment of cystitis with fosfomycin trometamol (Monuril): analysis of 15 comparative trials on 2,048 patients // *Giorn. It. Ost. Gin.* 1997. Vol. 19. P. 399–404.
18. *Nicolle L.E.* Pivmecillinam in the treatment of urinary tract infections // *J. Antimicrob. Chemother.* 2000. Vol. 46. Suppl. A. P. 35–39.
19. *Oteo J., Bautista V., Lara N. et al.* Parallel increase in community use of fosfomycin and resistance to fosfomycin in extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* // *J. Antimicrob. Chemother.* 2010. Vol. 65. № 11. P. 2459–2463.
20. *Gupta K., Stamm W.E.* Outcomes associated with trimethoprim/sulphamethoxazole (TMP/SMX) therapy in TMP/SMX resistant community-acquired UTI // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2002. Vol. 19. № 6. P. 554–556.
21. *Warren J.W., Abrutyn E., Hebel J.R. et al.* Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA) // *Clin. Infect. Dis.* 1999. Vol. 29. № 4. P. 745–758.
22. *Hooton T.M., Roberts P.L., Stapleton A.E.* Cefpodoxime vs ciprofloxacin for short-course treatment of acute uncomplicated cystitis: a randomized trial // *JAMA.* 2012. Vol. 307. № 6. P. 583–589.
23. *Hooton T.M., Scholes D., Gupta K. et al.* Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial // *JAMA.* 2005. Vol. 293. № 8. P. 949–955.
24. *Christiaens T.C., De Meyere M., Verschraegen G. et al.* Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women // *Br. J. Gen. Pract.* 2002. Vol. 52. № 482. P. 729–734.
25. *Iravani A., Klimberg I., Briefer C. et al.* A trial comparing low-dose, short-course ciprofloxacin and standard 7 day therapy with co-trimoxazole or nitrofurantoin in the treatment of uncomplicated urinary tract infection // *J. Antimicrob. Chemother.* 1999. Vol. 43. Suppl. A. P. 67–75.
26. *Stein G.E.* Comparison of single-dose fosfomycin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection // *Clin. Ther.* 1999. Vol. 21. № 11. P. 1864–1872.
27. *Arredondo-Garcia J.L., Figueroa-Damián R., Rosas A. et al.* Comparison of short-term treatment regimen of ciprofloxacin versus long-term treatment regimens of trimethoprim/sulfamethoxazole or norfloxacin for uncomplicated lower urinary tract infections: a randomized, multicentre, open-label, prospective study // *J. Antimicrob. Chemother.* 2004. Vol. 54. № 4. P. 840–843.
28. *Kavatha D., Giamarellou H., Alexiou Z. et al.* Cefpodoxime-proxetil versus trimethoprim-sulfamethoxazole for short-term therapy of uncomplicated acute cystitis in women // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003. Vol. 47. № 3. P. 897–900.
29. *Minassian M.A., Lewis D.A., Chattopadhyay D. et al.* A comparison between single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 1998. Vol. 10. № 1. P. 39–47.
30. *Rodríguez-Baño J., Alcalá J.C., Cisneros J.M. et al.* Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* // *Arch. Intern. Med.* 2008. Vol. 168. № 17. P. 1897–1902.
31. *Nicolle L.E., Madsen K.S., Debeek G.O. et al.* Three days of pivmecillinam or norfloxacin for treatment of acute uncomplicated urinary infection in women // *Scand. J. Infect. Dis.* 2002. Vol. 34. № 7. P. 487–492.

### A Review on Clinical Recommendations Regarding Treatment of Acute Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection

K.B. Kolontarev

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

Contact person: Konstantin Borisovich Kolontarev, kb80@yandex.ru

*A review on recommendations provided by European Association of Urology and Infectious Diseases Society of America dedicated to treatment of acute uncomplicated lower urinary tract infection is presented in the paper. It is noted that the therapy applied is based on using antibacterial drugs, which are selected according to clinical picture, antibiotic sensitivity of the most probable bacterial agent, drug efficacy based on the data of clinical studies as well as its cost and availability.*

**Key words:** *uncomplicated lower urinary tract infection, recommendations, antibacterial therapy*



СОЮЗ ПЕДИАТРОВ  
РОССИИ  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЕ  
ОТДЕЛЕНИЕ



КОМИТЕТ  
ПО ОБРАЗОВАНИЮ  
ПРАВИТЕЛЬСТВА  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГА



СПБГПМУ  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ



КОМИТЕТ  
ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ  
ПРАВИТЕЛЬСТВА  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГА



КОМИТЕТ  
ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ  
ПРАВИТЕЛЬСТВА  
ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

## VII РОССИЙСКИЙ ФОРУМ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ПЕДИАТРИЯ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА: ОПЫТ, ИННОВАЦИИ, ДОСТИЖЕНИЯ»

14–15 СЕНТЯБРЯ 2015 Г.  
9.00–18.00

**Место проведения:**  
бизнес-центр отеля  
«Парк Инн Пулковская»,  
Санкт-Петербург, пл. Победы, 1  
ст. м. «Московская»

**Регистрация участников форума:**  
14 сентября с 8.30  
15 сентября с 8.30



**Организаторы форума:** правительство Санкт-Петербурга, Законодательное собрание Санкт-Петербурга, Санкт-Петербургское региональное отделение общественной организации «Союз педиатров России», ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, комитет по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга, комитет по здравоохранению Ленинградской области, комитет по образованию Санкт-Петербурга, РГПУ им. А.И. Герцена

# Комбинированная терапия симптомов нижних мочевых путей у мужчин: современное состояние проблемы

Е.Н. Голубцова, А.Б. Богданов, Е.И. Велиев

Адрес для переписки: Елена Николаевна Голубцова, engolubtsova@yandex.ru

*В статье обсуждаются возможности и преимущества комбинированной терапии симптомов нижних мочевых путей, обусловленных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Отмечается, что комбинированное лечение альфа-адреноблокаторами и ингибиторами 5-альфа-редуктазы демонстрирует удовлетворительную эффективность и безопасность у пациентов с увеличенным размером предстательной железы и высоким риском прогрессии гиперплазии простаты. Антиадренергические препараты в сочетании с М-холиноблокаторами могут рассматриваться как альтернатива в случае персистенции симптомов нижних мочевых путей, вызванных гиперактивной симптоматикой. В отношении приема альфа-адреноблокаторов и ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа доступны лишь первоначальные результаты краткосрочных наблюдений, что не позволяет полноценно проанализировать эффективность и безопасность этой комбинации.*

**Ключевые слова:** симптомы нижних мочевых путей, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, альфа-адреноблокаторы, ингибиторы 5-альфа-редуктазы, М-холиноблокаторы, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа

## Введение

Симптомы нижних мочевых путей (СНМП) у мужчин – это совокупность клинических проявлений, зачастую обусловленных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) и, как следствие, инфравезикальной обструкцией. Однако этиоло-

гия расстройств мочеиспускания многофакторна, что подчеркивает важность тщательной дифференциальной диагностики [1]. К СНМП относят симптомы накопления, опорожнения и постмикционные (таблица). Распространенность СНМП варьирует в популяции от 10,3 до

25,1% в зависимости от степени тяжести, а гиперплазия предстательной железы остается ведущей причиной нарушений мочеиспускания среди мужского населения. В 2008 г. у 917 млн мужчин в мире были зарегистрированы СНМП, обусловленные ДГПЖ [2, 3]. Частота расстройств мочеиспускания закономерно увеличивается с возрастом. Среди мужчин 45–49 лет заболеваемость СНМП составляет 3:1000 в год, среди мужчин 75–79 лет – 38:1000 в год [4].

## Медикаментозное лечение

Фармакотерапия СНМП направлена на улучшение качества жизни пациентов посредством уменьшения степени расстройств мочеиспускания и предотвращения возможных осложнений. В настоящее время с этой целью используются такие классы лекарственных препаратов, как альфа-адреноблокаторы, ингибиторы 5-альфа-редуктазы, блокаторы мускариновых рецепторов и ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа [5, 6].

## Монотерапия альфа-адреноблокаторами

Исходя из того, что у большинства пациентов ведущей причиной СНМП является ин-



фравезикальная обструкция, обусловленная ДГПЖ, в качестве терапии первой линии традиционно назначаются альфа-адреноблокаторы. Сокращения гладкомышечной ткани предстательной железы и шейки мочевого пузыря опосредованы альфа-1-адренорецепторами. Наличие схожих рецепторов в кровеносных сосудах, клетках гладкой мускулатуры других органов и центральной нервной системы объясняет возможные побочные эффекты [7]. В этой связи предпочтительнее использовать селективные в отношении предстательной железы альфа-1А-адреноблокаторы, к числу которых относятся тамсулозин и силодозин.

Антиадренергические препараты способствуют уменьшению выраженности симптомов как накопления, так и опорожнения. Крупномасштабные рандомизированные плацебоконтролируемые клинические исследования показали достаточную эффективность альфа-адреноблокаторов (улучшение состояния по международной шкале оценки простатических симптомов (International Prostate Symptom Score – IPSS) в среднем на 30–40% и увеличение максимальной скорости мочеиспускания ( $Q_{max}$ ) на 20–25%), а также удовлетворительную переносимость и безопасность. Эта группа препаратов не влияет на размер предстательной железы. Несмотря на то что для достижения полного эффекта требуется несколько недель, значительное превосходство над плацебо отмечается уже в течение нескольких часов и дней. При сроках наблюдения до одного года успех терапии не зависит от размера простаты, но

в долгосрочных исследованиях эффективность лечения выше у пациентов с размером простаты < 40 мл. Эффективность альфа-1-адреноблокаторов схожа в различных возрастных группах [8–10].

**Монотерапия ингибиторами 5-альфа-редуктазы**  
Ингибиторы 5-альфа-редуктазы, к которым относятся финастерид и дутастерид, подавляют конверсию тестостерона в дигидротестостерон посредством блокирования фермента 5-альфа-редуктазы. Таким образом инициируется апоптоз эпителиальных клеток простаты, что приводит к уменьшению размера последней на 18–28% в течение 6–12 месяцев от начала лечения. Ряд клинических исследований показал улучшение состояния пациентов с СНМП на фоне терапии ингибиторами 5-альфа-редуктазы в течение двух – четырех лет: сумма баллов по шкале IPSS снизилась на 15–30%,  $Q_{max}$  увеличилась на 1,5–2 мл/с. Следует отметить, что финастерид и дутастерид демонстрируют одинаковую эффективность в отношении уменьшения степени выраженности СНМП. Эффективность лекарственных средств указанной группы зависит от изначального размера простаты. В случаях, когда объем предстательной железы < 40 мл, эффект лечения менее выражен [11, 12].

**Комбинированная терапия**  
В настоящее время общепринятой тактикой терапии СНМП считается комбинированное лечение, что обусловлено результатами многоцентровых, рандомизированных, плаце-

боконтролируемых клинических исследований. При наличии у пациента СНМП, вызванных ДГПЖ, целесообразно применение комбинации альфа-адреноблокаторов и ингибиторов 5-альфа-редуктазы. Это позволяет сочетать такие эффекты фармакотерапии, как условно динамический (расслабление гладкой мускулатуры простаты и шейки мочевого пузыря) и статический (уменьшение размеров простаты путем регрессии эпителиальной ткани).

Было проведено несколько рандомизированных клинических исследований, оценивающих эффективность комбинированной терапии в отношении СНМП: VA-COOP, ALFIN, MTOPS, PREDICT, CombAT. Только исследования MTOPS и CombAT продолжались больше года, что позволило оценить относительно долгосрочный эффект комбинированной терапии СНМП, в частности применения ингибиторов 5-альфа-редуктазы. На сегодняшний день доступны результаты четырехлетнего наблюдения MTOPS, двух- и четырехлетнего – CombAT. Эти два протокола заслуживают наибольшего внимания. Клинические исследования VA-COOP, ALFIN и PREDICT не показали преимуществ комбинированной терапии над монотерапией альфа-адреноблокаторами, но они продолжались не более года. Это обстоятельство не позволило выявить долгосрочный эффект приема ингибиторов 5-альфа-редуктазы [13–15].

По результатам исследования MTOPS (n = 3047) риск клинической прогрессии ДГПЖ был существенно меньше при при-

Таблица. Виды СНМП

Симптомы накопления	Симптомы опорожнения	Постмикционные симптомы
Учащенное мочеиспускание	Ослабление струи мочи	Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря
Ургентные позывы	Затрудненное мочеиспускание	Подтекание мочи после мочеиспускания
с/без недержания мочи	Прерывистое мочеиспускание	
Ноктурия		

Исходя из того, что у большинства пациентов ведущей причиной СНМП является инфравезикальная обструкция, обусловленная ДГПЖ, в качестве терапии первой линии назначаются альфа-адреноблокаторы, которые способствуют уменьшению выраженности симптомов как накопления, так и опорожнения

еме как финастерида (на 34%), так и доксазозина (на 39%) по сравнению с плацебо. Однако комбинация двух лекарственных препаратов значительно превзошла эти цифры (снижение риска прогрессии на 66%). На фоне терапии финастеридом отмечено снижение суммы баллов по шкале оценки симптомов Американской ассоциации урологов (American Urological Association Symptom Score) на 5,6 балла, доксазозином – на 6,6 балла, финастеридом в сочетании с доксазозином – на 7,4 балла.

Фармакотерапия ингибиторами 5-альфа-редуктазы способствует регрессии СНМП и профилактике осложнений, включая острую задержку мочеиспускания [10]. Среди мужчин с размером предстательной железы > 30 мл у 88,1% пациентов, принимавших финастерид, не отмечено прогрессии ДГПЖ в сравнении с подгруппой плацебо, где этот показатель составил 77,8%. При этом у больных с размером простаты < 30 мл статистически значимого различия в отношении прогрессии ДГПЖ при приеме финастерида по сравнению с плацебо не было (91,4 и 89,1% соответственно). У пациентов с объемом простаты > 30 мл также было выявлено значимое улучшение  $Q_{max}$  в среднем на 3,31 мл/с (в группе плацебо на 1,78 мл/с). В подгруппе мужчин с размером предстательной железы < 30 мл статистически значимого улучшения

$Q_{max}$  не отмечалось (3,67 по сравнению с 3,06 мл/с). По итогам наблюдения в подгруппе пациентов с объемом простаты > 30 мл прием финастерида привел к уменьшению объема предстательной железы на 5,79 мл, плацебо – к увеличению на 9,38 мл. У больных с размером простаты < 30 мл в подгруппе терапии финастеридом зарегистрировано увеличение объема железы на 0,28 мл, в подгруппе плацебо – на 7,19. Таким образом, длительный прием финастерида демонстрирует значительную эффективность по сравнению с плацебо в отношении снижения риска прогрессии ДГПЖ у пациентов, чей размер предстательной железы составляет > 30 мл [16].

Согласно результатам двухлетнего наблюдения в рамках крупномасштабного рандомизированного контролируемого исследования CombAT выявлено снижение показателя шкалы IPSS в группе принимавших тамсулозин на 4,3, дутастерид – на 4,9, тамсулозин в сочетании с дутастеридом – на 6,2 балла [8]. По итогам четырех лет наблюдения в рамках того же исследования произошло снижение показателя шкалы IPSS в группе тамсулозина на 3,8, дутастерида – на 5,3, комбинации лекарственных препаратов – на 6,3 балла. В группе пациентов, принимавших тамсулозин,  $Q_{max}$  увеличилась на 0,7 мл/с, дутастерид – на 2,0 мл/с, в группе комбинированной терапии – на 2,4 мл/с. У больных, получавших тамсулозин, размер предстательной железы увеличился на 4,6%, а в группе дутастерида и комбинированной терапии (тамсулозин + дутастерид) уменьшился на 28 и 27,3% соответственно [9]. При анализе эффективности комбинированной терапии в зависимости от исходного размера предстательной железы выявлено, что клинические преимущества, выражающиеся в уменьшении тяжести СНМП, в сравнении с монотерапией были продемонстрированы

у пациентов с объемом предстательной железы более 30 мл, но менее 58 мл. При этом надо отметить, что в группе пациентов с объемом простаты более 58 мл значимых улучшений в отношении симптомов накопления и опорожнения отмечено не было [17]. Обобщая результаты приведенных клинических исследований, можно заключить, что комбинированная терапия альфа-адреноблокаторами и ингибиторами 5-альфа-редуктазы более эффективна по результатам относительно долгосрочных наблюдений, в частности двух и четырех лет.

К основным побочным эффектам антиадренергических препаратов относятся головокружение, ортостатическая гипотензия; ингибиторов 5-альфа-редуктазы – снижение либидо, уменьшение объема эякулята. Комбинированная терапия несколько увеличивает частоту побочных эффектов, но при этом серьезные побочные эффекты не были зарегистрированы ни в одной из групп. Частота отказа от лечения была схожа в группах и чаще зависела от продолжительности фармакотерапии [8, 9, 16]. По результатам двух лет наблюдения частота побочных эффектов составила 16% среди пациентов, получавших тамсулозин, 18% – дутастерид, 24% – комбинированную терапию. Однако при этом серьезных побочных эффектов было зарегистрировано < 1% в каждой группе, частота выбывания из протокола CombAT не превышала 5% в каждой из трех групп [8]. После четырех лет лечения только 6% пациентов, получающих комбинированную терапию, прекратили участие в исследовании, сославшись на побочные эффекты терапии. В группах монотерапии тамсулозином и дутастеридом этот показатель составил по 4%. Таким образом, возможные побочные эффекты не являются ключевым моментом при отказе от лечения [9]. С целью уменьшения побочных эффектов об-

суждается вопрос о возможной отмене альфа-адреноблокаторов после успешно проведенной комбинированной фармакотерапии. J. Nickel и соавт., сообщая о первоначальных результатах своего исследования, предположили, что после девяти месяцев комбинированной терапии альфа-адреноблокаторы могут быть отменены без ухудшения симптомов [18].

При выборе терапии следует руководствоваться тяжестью СНМП, обусловленных ДГПЖ, степенью беспокойства, которое симптомы доставляют пациенту, и его предпочтениями. Канадской ассоциацией урологов (Canadian Urological Association, 2010) предложен алгоритм фармакотерапии, предполагающий назначение альфа-адреноблокаторов, ингибиторов 5-альфа-редуктазы или их комбинации в зависимости от степени выраженности СНМП, того беспокойства, которое симптомы доставляют пациенту, а также размеров предстательной железы (рисунок) [19].

Важно отметить, что у ряда пациентов, несмотря на получаемую комбинированную терапию альфа-адреноблокаторами и ингибиторами 5-альфа-редуктазы, персистируют расстройства мочеиспускания. Зачастую при назначении лекарственных препаратов не учитывается то, что СНМП у мужчин не всегда обусловлены гиперплазией предстательной железы. У значительного числа пациентов присутствуют проявления гиперактивного мочевого пузыря. Гиперактивная симптоматика может быть как первичной, так и вторичной вследствие нарушения обменных процессов в детрузоре по причине длительного существования инфравезикальной обструкции. Указанные группы препаратов не оказывают существенного влияния на метаболические процессы в стенке мочевого пузыря. Таким образом, при назначении антиадренергических средств и ингибиторов 5-альфа-редуктазы клинические проявления гиперактивности детрузора сохраняются [20].

Проспективное клиническое исследование TIMES позволило провести сравнительную оценку эффективности антимускариновых препаратов, альфа-адреноблокаторов, комбинированной терапии (альфа-адреноблокаторы + антимускариновые препараты), плацебо. Назначение толтеролина prolonged высвобождения в сочетании с тамсулозином привело к значимому уменьшению эпизодов ургентности, количества микций, эпизодов ноктурии и улучшению показателя шкалы IPSS, в особенности симптомов накопления. В целом 80% пациентов, получавших комбинированную терапию, отметили клиническое улучшение. В группах монотерапии этот показатель составил 71% (тамсулозин) и 65% (толтеродин), в группе плацебо – 62%. Терапия хорошо переносилась пациентами, значимых различий в частоте острой задержки мочеиспускания или увеличении количества остаточной мочи не было. Частота острой задержки мочеиспускания в группе паци-

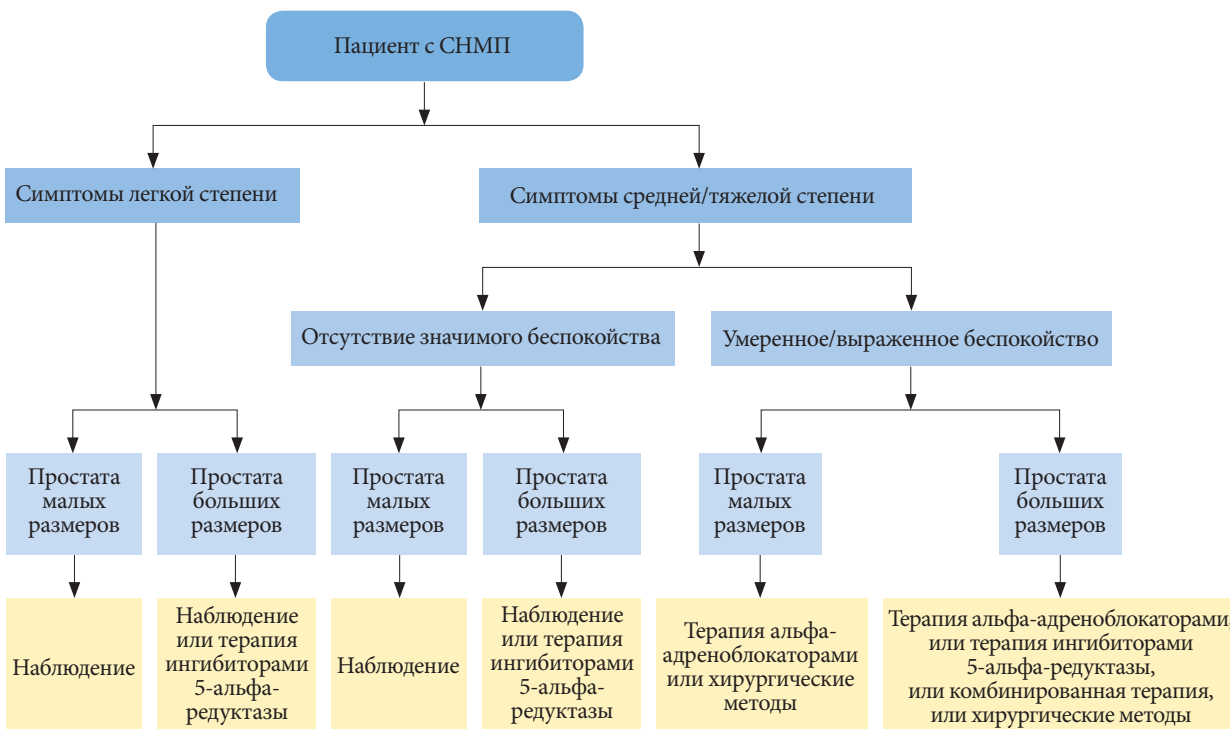


Рисунок. Алгоритм ведения пациентов с СНМП [19]



Рандомизированные плацебоконтролируемые клинические исследования показали достаточную эффективность альфа-адреноблокаторов (улучшение состояния по международной шкале IPSS в среднем на 30–40% и увеличение  $Q_{\max}$  на 20–25%), а также удовлетворительную переносимость и безопасность

ентов, принимавших тамсулозин в сочетании с толтероидом, была невелика и составила всего 0,9%. В группах монотерапии – 1,9% (толтероид) и 0% (тамсулозин), плацебо – 1,8% [21]. По истечении 12 недель фармакотерапии только комбинация лекарственных средств значительно улучшала показатели и IPSS, и качества жизни (Quality of Life). Прием тамсулозина снижал общий балл IPSS, но не приводил к значимому улучшению качества жизни пациентов [22]. Таким образом, согласно результатам исследования TIMES, комбинация альфа-адреноблокаторов и М-холинолитиков имела преимущества при лечении пациентов с персистирующими расстройствами мочеиспускания. В настоящее время обсуждается вопрос о возможной комбинации альфа-адреноблокаторов с ингибиторами фосфодиэстеразы

5-го типа при лечении пациентов с СНМП, обусловленных гиперплазией предстательной железы. М. Gacci и соавт. провели метаанализ (n = 278), по результатам которого на фоне комбинированной фармакотерапии по сравнению с монотерапией альфа-адреноблокаторами отмечено улучшение состояния пациентов – снижение суммы баллов по шкале IPSS на 1,8, увеличение международного индекса эректильной функции (International Index of Erectile Function) на 3,6 балла,  $Q_{\max}$  – на 1,5 мл/с. Частота побочных эффектов составила 6,8% в группе комбинированной терапии и 5,1% среди получавших антиадренергические препараты. Серьезных побочных эффектов зарегистрировано не было [23].

Комбинированная терапия альфа-адреноблокаторами и ингибиторами 5-альфа-редуктазы снижает риск клинической прогрессии ДГПЖ и позволяет отодвинуть сроки хирургического вмешательства. Однако у ряда пациентов отсутствует ответ на медикаментозное лечение. Возможным объяснением этому может служить гетерогенность патофизиологических механизмов и влияния сопутствующих заболеваний – ожирения и метаболического синдрома. Таким образом, поиск биомаркеров, уточнение патогенеза и создание таргетных препаратов, возможно, позволят персонализировать фар-

макотерапию СНМП и улучшить качество жизни пациентов [24].

### Заключение

Современная фармакотерапия располагает широким арсеналом средств для лечения пациентов с СНМП. Комбинированное лечение альфа-адреноблокаторами и ингибиторами 5-альфа-редуктазы демонстрирует удовлетворительную эффективность и безопасность у пациентов с увеличенным размером предстательной железы и высоким риском прогрессии гиперплазии простаты. Эта комбинация превосходит монотерапию при сроках наблюдения более года. Применение антиадренергических препаратов в сочетании с М-холиноблокаторами может рассматриваться как альтернатива в случае персистенции СНМП, обусловленных присутствием гиперактивной симптоматики. В отношении приема альфа-адреноблокаторов и ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа доступны лишь первоначальные результаты краткосрочных наблюдений, что не позволяет полноценно проанализировать эффективность и безопасность этой комбинации. Необходимы дальнейшие долгосрочные клинические исследования, результаты которых позволят усовершенствовать терапию СНМП с целью обеспечения надлежащего качества жизни пациентов. ☺

### Литература

1. Michel M., de la Rosette J. Medical treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia // Eur. Urol. Suppl. 2009. Vol. 8. P. 496–503.
2. Coyne K.S., Sexton C.C., Thompson C.L. et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, the UK and Sweden: results from the Epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study // BJU Int. 2009. Vol. 104. № 3. P. 352–360.
3. Irwin D.E., Kopp Z.S., Agatep B. et al. Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction // BJU Int. 2011. Vol. 108. № 7. P. 1132–1138.
4. Verhamme K.M., Dieleman J.P., Bleumink G.S. et al. Incidence and prevalence of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in primary care: the Triumph project // Eur. Urol. 2002. Vol. 42. № 4. P. 323–328.
5. Oelke M., Bachmann A., Descoteaux A. et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction // Eur. Urol. 2013. Vol. 64. № 1. P. 118–140.
6. McVary K.T., Roehrborn C.G., Avins A.L. et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia // J. Urol. 2011. Vol. 185. № 5. P. 1793–1803.
7. Michel M.C., Vrydag W. Alpha1-, alpha2- and beta-adrenoreceptors in the urinary bladder, urethra and prostate // Br. J. Pharmacol. 2006. Vol. 147. Suppl. 2. P. S88–119.
8. Roehrborn C.G., Siami P., Barkin J. et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign pros-



# ФЛАГМАН КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ для длительного лечения ДГПЖ\*

## КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ МЕДИЦИНСКОГО ПРЕПАРАТА ФОКУСИН®

Регистрационный номер: ЛС-001633. Международное непатентованное название: тамсулозин. Фармакотерапевтическая группа: α1-адреноблокатор. Код АТХ: G04CA02. Показания к применению: лечение функциональных расстройств при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, ортостатическая гипотензия (в т. ч. в анамнезе), выраженная печеночная недостаточность. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Способ применения и дозировка: препарат назначают по 400 мкг (1 капсула) в сутки. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: одновременное применение тамсулозина с другими α1-адреноблокаторами может привести к снижению АД. Тамсулозин не должен применяться в комбинации с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 у пациентов с фенотипом «медленного метаболизма» по изоферменту CYP2D6. Следует соблюдать осторожность при совместном использовании тамсулозина с мощными или умеренно активными ингибиторами изофермента CYP3A4. Особые указания: до начала терапии препаратом Фокусин® необходимо исключить наличие других заболеваний, которые могут вызывать такие же симптомы, как и доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Перед началом лечения и регулярно во время терапии должно проводиться обследование предстательной железы (пальцевое ректальное обследование, определение простатического специфического антигена (ПСА)). Побочные явления: нарушения со стороны нервной системы. Часто: головокружение. Частота неизвестна: нарушения эякуляции, в том числе ретроградная эякуляция, снижение либидо (см. полную инструкцию по применению). Передозировка. Симптомы: выраженное снижение артериального давления. Лечение: кардиотропная терапия, контроль функции почек, общая поддерживающая терапия, введение объемзамещающих растворов или сосудосуживающих препаратов. Для предотвращения дальнейшей абсорбции тамсулозина возможны промывания желудка, прием активированного угля или осмотического слабительного. Форма выпуска: капсулы с модифицированным высвобождением, 0,4 мг. По 10 капсул в картонной упаковке вместе с инструкцией по применению.

## КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ МЕДИЦИНСКОГО ПРЕПАРАТА ПЕНЕСТЕР®

Регистрационный номер: ЛС-000133. Международное непатентованное название: финастерид. Фармакотерапевтическая группа: 5-α-редуктазы ингибитор. Код АТХ: G04CB01. Показания к применению: лечение ДГПЖ и профилактика урологических осложнений с целью: снижения риска острой задержки мочи; снижения риска необходимости проведения хирургических вмешательств, в том числе трансуретральной резекции (ТУР) предстательной железы и простатэктомии. Лечение с целью уменьшения размеров увеличенной предстательной железы, улучшения мочеиспускания и уменьшения выраженности симптомов, связанных с ДГПЖ. В сочетании с доксазозином для снижения риска прогрессирования симптомов, связанных с ДГПЖ. Противопоказания: повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата. Возраст до 18 лет; беременность и применение препарата у женщин детородного возраста (см. раздел «Применение при беременности и в период лактации»). Пациенты с редкой наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или нарушенным всасыванием глюкозо-галактозы не должны принимать этот препарат. Способ применения и дозировка: внутрь, по 5 мг 1 раз в сутки, независимо от приема пищи. Продолжительность терапии до оценки ее эффективности должна быть не менее 6 мес. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: не обнаружено. Особые указания: до настоящего времени не доказаны клинические преимущества применения препарата Пенестер® у пациентов с раком предстательной железы. Пенестер® вызывает уменьшение концентрации сывороточного ПСА приблизительно на 50% у пациентов с ДГПЖ даже при наличии рака предстательной железы. Данный факт необходимо принимать во внимание при оценке содержания ПСА у пациентов с ДГПЖ, получающих лечение препаратом Пенестер®, так как снижение концентрации ПСА не исключает наличия сопутствующего рака предстательной железы. Побочные действия: наиболее часто у пациентов встречались импотенция и снижение либидо, хотя частота возникновения данных побочных эффектов постепенно уменьшалась в процессе лечения. Нарушения психики: часто – снижение либидо. Нарушения со стороны половых органов и молочных желез: часто – импотенция. Связь между долгосрочным приемом финастерида и возникновением неоплазии грудной железы у мужчин в настоящее время не установлена (см. полную инструкцию по применению). Передозировка: в настоящее время о случаях передозировки финастерида не сообщалось. Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг. По 30 или 90 таблеток в картонной упаковке вместе с инструкцией по применению.

\* McConnell J. D. et al. N. Eng. J. Med. 2003; 349 (25): 2387–2398; Roehrborn C. G. et al. Eur. Urol. 2010; 57 (1): 123–131.

Перед назначением ознакомьтесь с полным вариантом инструкции.

За более подробной информацией обращайтесь в представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция). 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22, тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-16-69, e-mail: info@zentiva.ru, www.zentiva.ru

**ZENTIVA**  
КОМПАНИЯ ГРУППЫ САНОФИ

**ВЕРНЫЙ КУРС  
НА МУЖСКОЕ ЗДОРОВЬЕ**

- tatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study // *J. Urol.* 2008. Vol. 179. № 2. P. 616–621.
9. Roehrborn C.G., Siami P., Barkin J. et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT Study // *Eur. Urol.* 2010. Vol. 57. № 1. P. 123–131.
  10. McConnell J.D., Roehrborn C.G., Bautista O.M. et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. № 25. P. 2387–2398.
  11. Naslund M.J., Miner M. A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate // *Clin. Ther.* 2007. Vol. 29. № 1. P. 17–25.
  12. Nickel J.C., Gilling P., Tammela T. et al. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS) // *BJU Int.* 2011. Vol. 108. № 3. P. 388–394.
  13. Lepor H., Williford W.O., Barry M.J. et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 335. № 8. P. 533–539.
  14. Debruyne F.M., Jardin A., Colloï D. et al. Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. European ALFIN Study Group // *Eur. Urol.* 1998. Vol. 34. № 3. P. 169–175.
  15. Kirby R.S., Roehrborn C., Boyle P. et al. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial // *Urology.* 2003. Vol. 61. № 1. P. 119–126.
  16. Kaplan S.A., Lee J.Y., Meehan A.G. et al. Long-term treatment with finasteride improves clinical progression of benign prostatic hyperplasia in men with an enlarged versus a smaller prostate: data from the MTOPS trial // *J. Urol.* 2011. Vol. 185. № 4. P. 1369–1373.
  17. Montorsi F., Roehrborn C., Garcia-Penit J. et al. The effects of dutasteride or tamsulosin alone and in combination on storage and voiding symptoms in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH): 4-year data from the Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT) study // *BJU Int.* 2011. Vol. 107. № 9. P. 1426–1431.
  18. Nickel J.C., Barkin J., Koch C. et al. Finasteride monotherapy maintains stable lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia following cessation of alpha blockers // *Can. Urol. Assoc. J.* 2008. Vol. 2. № 1. P. 16–21.
  19. Nickel J.C., Méndez-Probst C.E., Whelan T.F. et al. 2010 Update: Guidelines for the management of benign prostatic hyperplasia // *Can. Urol. Assoc. J.* 2010. Vol. 4. № 5. P. 310–316.
  20. Abdel-Aziz K.F., Lemack G.E. Overactive in the male patient: bladder, outlet, or both? // *Curr. Urol. Rep.* 2002. Vol. 3. № 6. P. 445–451.
  21. Kaplan S.A., Roehrborn C.G., Rovner E.S. et al. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial // *JAMA.* 2006. Vol. 296. № 19. P. 2319–2328.
  22. Kaplan S.A., Roehrborn C.G., Chancellor M. et al. Extended-release tolterodine with or without tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: effects on urinary symptoms assessed by the International Prostate Symptom Score // *BJU Int.* 2008. Vol. 102. № 9. P. 1133–1139.
  23. Gacci M., Corona G., Salvi M. et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with alpha-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia // *Eur. Urol.* 2012. Vol. 61. № 5. P. 994–1003.
  24. Bechis S., Otsetov A., Ge R., Olumi A. Personalized medicine for management of benign prostatic hyperplasia // *J. Urol.* 2014. Vol. 192. № 1. P. 16–23.

### A Combination Therapy of the Lower Urinary Tract Symptoms in Men: Updated Status

Ye.N. Golubtsova, A.B. Bogdanov, Ye.I. Veliyev

*City Clinical Hospital named after S.P. Botkin (Moscow)*

*Russian Medical Academy of Postgraduate Education*

Contact person: Yelena Nikolayevna Golubtsova, engolubtsova@yandex.ru

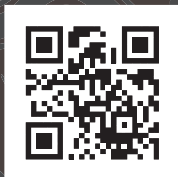
*Opportunities and benefits of a combination therapy of the lower urinary tract symptoms caused by benign prostate hyperplasia are discussed in the paper. It is noted that combined treatment with alpha-adrenoblockers and 5-alpha-reductase inhibitors demonstrates satisfactory efficacy and safety in patients with enlarged prostate and high risk of prostate hyperplasia progression. Anti-adrenergic drugs combined with M-cholinoblockers may be considered as an alternative approach in case of persistent lower urinary tract symptoms caused by overactive symptoms. Only primary results of the short-term observations are currently available regarding administration of alpha-adrenoblockers and, phosphodiesterase type 5 inhibitors which do not allow to fully analyze efficacy and safety of their combined application.*

**Key words:** lower urinary tract symptoms, benign prostate hyperplasia, alpha-adrenoblockers, 5-alpha-reductase inhibitors, M-cholinoblockers, phosphodiesterase type 5 inhibitors





## МОСКОВСКАЯ УРОЛОГИЧЕСКАЯ ШКОЛА



8 - 9 октября  
и 27 ноября 2015 г.  
Москва, Азимут  
Олимпик отель

Уникальный образовательный проект Департамента здравоохранения Москвы, Московская урологическая школа, предназначен для городских муниципальных урологов. Его задачей является повышение качества медицинской помощи, оказываемой населению, и стандартизация методов лечения урологических заболеваний.

### Основные тематики

- Онкоурология
- ДГПЖ и МКБ (эндоурология)
- Андрология
- Функциональная урология и нейроурология
- Мочевая инфекция, травма, тазовая боль
- Реконструктивно-пластическая урология

**1000**  
ЗРИТЕЛЕЙ ON-LINE  
ТРАНЛЯЦИИ ПО  
ВСЕЙ РОССИИ

**300**  
УЧАСТНИКОВ  
В ЗАЛЕ

**2** дня  
теории

**8 – 9 ОКТЯБРЯ 2015**

4 тематических  
модуля



**1** день  
практики

**27 НОЯБРЯ 2015**

Разбор операций,  
тесты, обсуждения



Научный руководитель Московской урологической школы профессор Дмитрий Юрьевич Пушкар - главный уролог Министерства здравоохранения РФ и Департамента здравоохранения г. Москвы, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой урологии МГМСУ, заслуженный врач РФ.

### Организатор



Департамент здравоохранения г. Москвы  
Приемная главного уролога г. Москвы,  
профессора Д.Ю. Пушкаря  
Тел.: +7 (499) 760-75-89

### При поддержке



Министерство  
здравоохранения РФ



### Контакты



По всем вопросам Галина Кушнарева,  
координатор Московской  
урологической школы  
Раб.: +7 (495) 646-01-55  
Факс: +7 (495) 960-21-91  
E-mail: [uroschooll@ctogroup.ru](mailto:uroschooll@ctogroup.ru)



По вопросам спонсорского участия  
Отдел по работе с компаниями  
«СТО Конгресс»  
Раб.: +7 (495) 960-21-90  
Факс: +7 (495) 960-21-91  
E-mail: [arvabchuk@ctogroup.ru](mailto:arvabchuk@ctogroup.ru)

# Международный опыт применения ферментированного экстракта пыльцы разновидных растений при симптомах нижних мочевых путей

Л.Г. Спивак, А.З. Винаров, Е.В. Ларцова, Д.В. Платонова

Адрес для переписки: Леонид Григорьевич Спивак, leonid.spivak@gmail.com

*В статье приведен краткий обзор клинических исследований, в которых в качестве одного из средств терапии применяли препарат, содержащий микробиологически ферментированный экстракт пыльцы разновидных растений. Цернилтон® – лекарственное средство, широко известное в мире и официально рекомендованное Европейской ассоциацией урологов для комплексной терапии пациентам с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и хроническим неинфекционным простатитом при наличии воспалительного компонента.*

**Ключевые слова:** гиперплазия предстательной железы, терапия хронического простатита, симптомы нижних мочевых путей, экстракт пыльцы разновидных растений, Цернилтон

## Введение

Рост заболеваемости доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) подтверждается результатами многочисленных исследований, согласно которым число муж-

чин с симптомами нижних мочевых путей (СНМП) колеблется от 40 до 90% [1]. СНМП считаются одной из распространенных урологических проблем, имеющих социальное и экономическое значение. Обратите

внимание: от своевременного начала профилактической терапии ДГПЖ во многом зависит успех контроля над СНМП [2]. В руководстве по лечению СНМП у мужчин, опубликованном Европейской ассоциацией урологов (European Association of Urology – EAU), рекомендуется применять разные варианты фармакотерапии в зависимости от клинической ситуации [3]. Фитотерапия, на долю которой приходится до 40% всех назначений, является специфичной для определенных стран [4]. Фитотерапевтические препараты отличают высокий профиль безопасности и патогенетически обоснованное действие, способное замедлять или предотвращать прогрессирование ДГПЖ [5]. Одну из лидирующих позиций в современной теории развития ДГПЖ занимает наруше-

ние гормонального равновесия. Подобное нарушение связано с увеличением (в пять раз) внутритканевой концентрации дигидротестостерона, образующегося из тестостерона под действием 5-альфа-редуктазы [6].

### История применения препарата Цернилтон® в клинической практике

Описание механизма действия

В российской клинической практике с 1980 г. применяется препарат Цернилтон®, содержащий микробиологически ферментированный экстракт пыльцы разнотравных растений в виде гидрофильной (Graminex G60) и липофильной (Graminex GFX) фракций в соотношении 20:1 [7]. Экстракт пыльцы разнотравных растений проходит процесс микробиологической ферментации, предусматривающей отщепление балластных веществ, в том числе аллергенов, от сырья, после чего продукт становится пригодным для употребления. Фитосубстанция, полученная в результате данного процесса, характеризуется минимальным риском развития аллергии. Липофильная фракция Graminex GFX, в состав которой входят фитостеролы, обеспечивает блокаду 5-альфа-редуктазы, оказывая замедление роста клеток предстательной железы [6, 8–12]. За счет прямого миорелаксирующего действия, а также блокады альфа-1-адренорецепторов уменьшаются расстройства мочеиспускания [6, 8–12]. Это обусловлено воздействием на повышенную концентрацию и активность альфа-1-адренорецепторов, играющих немаловажную роль в патогенезе СНМП.

Особое значение в реализации пролиферативных процессов имеют инфильтрирующие простату клетки воспаления и воспалительные цитокины. Именно поэтому важно воздействовать и на них [6]. Гидрофильная фракция Graminex G60 оказы-

вает ингибирующее воздействие на ферменты циклооксигеназу и 5-липооксигеназу, способствующие превращению арахидоновой кислоты в лейкотриены и простагландины – важнейшие медиаторы воспаления. Этим обусловлен противовоспалительный и противоотечный эффект препарата Цернилтон® [6, 8–12].

Эффективность препарата подтверждена результатами ряда зарубежных исследований [13, 14]. EAU оценивает исследования в соответствии с уровнем научной доказательности. Согласно Кокрановскому отчету, представленному в рекомендациях EAU, препарат Цернилтон® имеет наивысшую степень доказательности [15]. Оценке эффективности препарата у больных ДГПЖ посвящен ряд сравнительных и плацебо-контролируемых исследований.

### Оценка уменьшения уровня остаточной мочи

Впервые плацебоконтролируемое двойное слепое исследование провели Н. Vesker и соавт. в 1988 г. 96 участников исследования были рандомизированы на две группы поровну. Пациенты первой группы получали Цернилтон® по две таблетки три раза в день, пациенты второй – плацебо по аналогичной схеме. Исследование продолжалось три месяца. В первой группе отмечалось снижение частоты ночных микций на 68,8%, во второй – на 37,2%. Кроме того, в группе, получавшей фитосубстанцию, отмечалось снижение частоты мочеиспускания и ощущения неполного опорожнения мочевого пузыря: избавились 48,8 и 37,1% пациентов соответственно. В группе плацебо эти показатели составили 19,5 и 7,7% соответственно. Положительно оценивали эффективность препарата 68,1% больных. В группе плацебо таковых насчитывалось 13,7%. По оценкам врачей, данный показатель составил 72,1% в первой группе и 27,3% – во второй [16].

Фитотерапия, на долю которой приходится до 40% всех назначений, является специфичной для определенных стран. Фитотерапевтические препараты отличаются высоким профилем безопасности и патогенетически обоснованное действие, способное замедлять или предотвращать прогрессирование ДГПЖ

В открытом контролируемом проспективном исследовании Н. Vesker и соавт. установили достоверное снижение размеров предстательной железы у пациентов, принимавших препарат Цернилтон® [17].

### Оценка общей эффективности

В исследовании Т. Wilt и соавт., посвященном оценке эффективности основного препарата из растения *Secale cereale* Цернилтон®, участвовало 444 мужчины. Они были разделены на две группы, контролируемые плацебо, и два сравнительных исследования (Таденан, Парапрост) продолжительностью 12–14 недель. Пациенты, принимавшие Цернилтон®, в два раза чаще по сравнению с теми, кто получал плацебо, сообщали об эффективности терапии [15].

### Оценка снижения уровня ноктурии на фоне остаточной мочи

А.С. Vuck и соавт. изучали эффективность препарата Цернилтон® у 53 больных ДГПЖ, ожидавших оперативного лечения. Пациенты принимали по две таблетки препарата Цернилтон® дважды в день на протяжении шести месяцев. Как показали результаты, частота ночных мочеиспусканий снизилась у 60% пациентов основной группы и 30% – контрольной. У 69% пациентов, получавших экстракт пыльцы растений (n = 28), отмечалось общее уменьшение симптомов заболе-



вания. В группе плацебо ( $n = 24$ ) подобный эффект наблюдался только у 29% исследуемых. Из объективных оценок изменения состояния пациента обращает на себя внимание уменьшение объема остаточной мочи и переднезаднего размера простаты: -43,5 мл и -5,3 мм в основной группе и -20 мл и -1,6 мм в контрольной [18].

#### Сравнение препарата Цернилтон® и смеси аминокислот

М. Маекава и соавт. сравнивали эффективность препарата Цернилтон® с таковой смеси аминокислот (глутамин, аланин и глицин). Исследование с участием 159 больных продолжалось три месяца. Проанализировав полученные результаты, исследователи пришли к выводу, что экстракт пыльцы растений по сравнению со смесью аминокислот уменьшает количество остаточной мочи и объем предстательной железы, а также достоверно повышает максимальную и среднюю объемную скорость мочеиспускания. Субъективное улучшение состояния отмечали 49,1% пациентов, получавших Цернилтон®, и 41,2% больных, принимавших смесь аминокислот [19].

Сравнительное исследование с препаратом, содержащим экстракт коры африканской сливы S. Dutkiewicz в 1996 г. сравнивал терапевтическую эффективность препарата Цернилтон® с таковой экстракта коры африканской сливы (*Pygeum africanum*). 89 больных гиперплазией предстательной железы были разделены на две группы: пациенты, принимающие препарат Цернилтон® ( $n = 51$ ), и пациенты, получающие экстракт коры африканской сливы ( $n = 38$ ). Показано, что субъективные симптомы проявления заболевания более существенно уменьшились на фоне применения препарата Цернилтон® (78%). В группе экстракта коры африканской сливы этот показатель составил 55% [20].

Сравнение терапевтического эффекта препарата Цернилтон® и бета-ситостеролового экстракта В 1986 г. в Германии Н. Врауер провел сравнительное исследование эффективности препарата Цернилтон® и бета-ситостеролового экстракта в отношении симптомов ДГПЖ. 40 пациентов с ДГПЖ были разделены на две группы поровну. Значимое симптоматическое улучшение отмечалось на фоне применения препарата Цернилтон®. Одним из результатов исследования стало существенное уменьше-

заболевания была характерна для большинства пациентов. По окончании терапии у 92% больных отмечалось уменьшение выраженности ощущения неполного опорожнения мочевого пузыря. Снижение частоты ночного мочеиспускания наблюдалось у 85 пациентов, уменьшение напряжения при мочеиспускании и времени задержки перед микцией – у 56 и 53% пациентов соответственно [22].

Аналогичное исследование длительностью 12 недель было проведено R. Yasumoto и соавт.

Эффективность препарата подтверждена результатами ряда зарубежных исследований. EAU оценивает исследования в соответствии с уровнем научной доказательности. Согласно Кокрановскому отчету, представленному в рекомендациях EAU, препарат Цернилтон® имеет наивысшую степень доказательности

ние ( $p < 0,01$ ) уровня простатоспецифического антигена на 2,5 нг/мл у пациентов, принимавших Цернилтон®. У больных, получавших бета-ситостероловый препарат, подобных изменений не наблюдалось. По мнению Н. Врауер, такой эффект связан с доказанным ранее антиандрогенным и противовоспалительным действием препарата Цернилтон® [21].

Устранение признаков ощущения неполного опорожнения мочевого пузыря J. Hayashi и соавт. в 1986 г. провели открытое исследование, не предусматривавшее группу сравнения. Исследование с участием 20 больных с подтвержденным диагнозом ДГПЖ продолжалось 13 недель и было посвящено оценке терапевтического эффекта препарата Цернилтон®. Пациенты получали терапию экстрактом пыльцы растений. Положительная динамика в отношении симптомов

в 1995 г. Показана общая клиническая эффективность экстракта пыльцы растений у 85% пациентов [23].

#### Анализ урофлоуметрии при лечении пациентов с хроническим простатитом

Е. Rugendorff и соавт. в 1993 г. оценивали эффективность препарата Цернилтон® у 72 больных хроническим простатитом. Общая эффективность шестимесячной терапии имела место у 78% пациентов. На фоне лечения наблюдалось улучшение общего самочувствия, о чем свидетельствовало избавление от дискомфорта, боли, учащенного мочеиспускания в ночное и дневное время (68, 70, 55 и 48% пациентов соответственно). Кроме того, положительные результаты терапии препаратом Цернилтон® отмечались по данным объективных методов исследования. Данные урофлоуметрии показали улучшение максимальной объемной скорости моче-



испускания, которая возросла с  $15,9 \pm 5,2$  до  $19,0 \pm 7,2$  мл/с через три месяца от начала терапии и достигла  $23,9 \pm 10,6$  мл/с по ее завершении (через шесть месяцев) ( $p < 0,001$ ). Исследователи отметили высокий уровень (96,7%) переносимости препарата Цернилтон® [24].

Подобные результаты были получены Т. Suzuki и соавт. Субъективное улучшение наблюдалось в 96% случаев. По объективным данным, улучшение отмечалось у 76% пациентов. Согласно результатам ультразвукового исследования, по окончании терапии положительные структурные изменения предстательной железы имели место у всех пациентов. Подтвержден также высокий уровень безопасности препарата Цернилтон® – побочных эффектов не выявлено [25].

А. Vuck и соавт. 1989 г. изучали эффективность препарата Цернилтон® у 15 больных хроническим абактериальным простатитом. Длительность терапии составила от одного до 18 месяцев. Цернилтон® продемонстрировал эффективность у пациентов с указанным заболеванием [26].

#### Метаанализ совокупности показателей эффективности и безопасности

F.M. Wagenlehner и соавт. в 2009 г. провели многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование безопасности и эффективности препарата Цернилтон® у пациентов с установленным диагнозом хронического простатита

[11]. 139 больных хроническим простатитом категории IIIA были разделены на две группы. Пациенты первой группы ( $n = 70$ ) получали Цернилтон® по две таблетки три раза в день, пациенты второй – плацебо. Длительность исследования составила 12 недель. Среди пациентов, принимавших препарат Цернилтон®, положительная динамика наблюдалась в 70,6% случаев, в группе плацебо – в 50% ( $p = 0,0141$ ). Побочные эффекты были незначительными. Необходимо отметить положительное влияние препарата Цернилтон® на сексуальную функцию. Препарат Цернилтон® в составе комбинированной терапии больных хроническим бактериальным простатитом эффективнее стандартной терапии данного заболевания [27].

#### Контроль снижения дизурических проявлений

В клинике урологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова было проведено исследование эффективности и безопасности двух доз растительного лекарственного препарата Цернилтон® у пациентов с хроническим абактериальным простатитом. 48 участников исследования были рандомизированы на две группы. Пациенты первой ( $n = 25$ ) получали препарат по две таблетки три раза в день, пациенты второй ( $n = 23$ ) – по одной таблетке три раза в день. Проанализировав полученные результаты, авторы указали на

Цернилтон® может быть рекомендован для лечения в качестве препарата выбора, снижающего частоту и выраженность проявлений рецидивов СНМП при хроническом простатите и ДГПЖ, как в качестве монотерапии, так и в дополнение к синтетическим препаратам

преимущества увеличенной дозы препарата в отношении влияния на дизурические явления при хроническом простатите [28].

#### Заключение

Результаты ряда исследований, проведенных в нашей стране и за рубежом, свидетельствуют о многолетней международной практике применения препарата Цернилтон®, демонстрируют достоверное достижение пациентами с ДГПЖ и хроническим простатитом терапевтического эффекта на фоне применения препарата Цернилтон® в отсутствие нежелательных явлений. Цернилтон® может быть рекомендован для лечения в качестве препарата выбора, снижающего частоту и выраженность проявлений рецидивов СНМП при хроническом простатите и ДГПЖ, как в качестве монотерапии, так и в дополнение к синтетическим препаратам. Препарат официально указан в клинических рекомендациях EUA 2015 г. ☺

Урология

#### Литература

1. Аляев Ю.Г., Винаров А.З. Патогенетически обоснованная терапия пациентов с начальными проявлениями гиперплазии простаты и риском прогрессии. Современные проблемы теоретической и клинической медицины. Сборник трудов XI Конференции молодых ученых медиков стран СНГ, 2011. С. 207–209.
2. Oelke M., Bachmann A., Descazeaud A. et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including

- benign prostatic obstruction // Eur. Urol. 2013. Vol. 64. № 1. P. 118–140.
3. Говоров А.В., Касян Г.Р., Васильев А.О., Пушкарь Д.Ю. Тадалафил в лечении симптомов со стороны нижних мочевых путей: обзор литературы и существующей клинической практики в России // Consilium Medicum. 2014. № 7. С. 33–41.
4. Спивак Л.Г. Обзор клинических исследований, подтверждающих эффективность и безопасность применения лекарственного средства Цернилтон® у пациентов с СНМП (хронический простатит, гиперплазия простаты) // Эффективная фармакотерапия. Урология. 2011. № 3. С. 18–21.

5. *Buck A.C.* Phytotherapy for the prostate // *Br. J. Urol.* 1996. Vol. 78. № 3. P. 325–336.
6. *Ito R., Ishi M., Yamashita S. et al.* Antiprostatic hypertrophic action of Cernitin pollen-extract // *Pharmacometrics.* 1986. Vol. 31. P. 1–11.
7. *Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г.* Интегративная урология. Руководство для врачей. М.: Медфорум, 2014. С. 128–131.
8. *Hanamoto M., Liao M., Suzuki H. et al.* Effect of Cernitin pollen-extract on the sex-hormone-induced nonbacterial prostatitis in rats // *Jpn. Pharmacol. Ther.* 1998. Vol. 11. P. 65.
9. *Kamijo T., Sato S., Kitamura T.* Effect of cernitin pollen-extract on experimental nonbacterial prostatitis in rats // *Prostate.* 2001. Vol. 49. № 2. P. 122–131.
10. *MacDonald R., Ishani A., Rutks I., Wilt T.J.* A systematic review of Cernilton for the treatment of benign prostatic hyperplasia // *BJU Int.* 2000. Vol. 85. № 7. P. 836–841.
11. *Wagenlehner F.M., Schneider H., Ludwig M. et al.* A pollen extract (Cernilton) in patients with inflammatory chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome: a multicentre, randomised, prospective, double-blind, placebo-controlled phase 3 study // *Eur. Urol.* 2009. Vol. 56. № 3. P. 544–551.
12. *Asakawa K., Nandachi N., Satoh S. et al.* Effects of cernitin pollen-extract (Cernilton) on inflammatory cytokines in sex-hormone-induced nonbacterial prostatitis rats // *Hinyokika Kyo.* 2001. Vol. 47. № 7. P. 459–465.
13. *Capodice J.L., Bemis D.L., Buttyan R. et al.* Complementary and alternative medicine for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome // *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2005. Vol. 2. № 4. P. 495–501.
14. *Berry S.J., Coffey D.S., Walsh P.C., Ewing L.L.* The development of human benign prostatic hyperplasia with age // *J. Urol.* 1984. Vol. 132. № 3. P. 474–479.
15. *Wilt T., Mac Donald R., Ishani A. et al.* Cernilton for benign prostatic hyperplasia // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000. Vol. 2. CD001042.
16. *Becker H., Ebeling L.* Conservative treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH) with Cernilton. Results of a placebo-controlled double-blind study // *Urologe (B).* 1988. Vol. 28. P. 301–306.
17. *Becker H., Ebeling L.* Phytotherapy of BPH with Cernilton. Results of a controlled prospective study // *Urologe (B).* 1991. Vol. 31. P. 113–116.
18. *Buck A.C., Cox R., Rees R.W. et al.* Treatment of outflow tract obstruction due to benign prostatic hyperplasia with the pollen extract, cernilton. A double-blind, placebo-controlled study // *Br. J. Urol.* 1990. Vol. 66. № 4. P. 398–404.
19. *Maekawa M., Kishimoto T., Yasumoto R. et al.* Clinical evaluation of Cernilton on benign prostatic hypertrophy – a multiple center double-blind study with Paraprost // *Hinyokika Kyo.* 1990. Vol. 36. № 4. P. 495–516.
20. *Dutkiewicz S.* Usefulness of Cernilton in the treatment of benign prostatic hyperplasia // *Int. Urol. Nephrol.* 1996. Vol. 28. № 1. P. 49–53.
21. *Brauer H.* The treatment of benign prostatic hyperplasia with phytopharmacia: a comparative study of Cernilton and beta sitosterol // *Therapeiwoche.* 1986. Vol. 36. P. 1686–1696.
22. *Hayashi J., Mitsui H., Yamakawa G. et al.* Clinical evaluation of Cernilton in benign prostatic hypertrophy // *Hinyokika Kyo.* 1986. Vol. 32. № 1. P. 135–141.
23. *Yasumoto R., Kawanishi H., Tsujino T. et al.* Clinical evaluation of long-term treatment using cernitin pollen extract in patients with benign prostatic hyperplasia // *Clin. Ther.* 1995. Vol. 17. № 1. P. 82–87.
24. *Rugendorff E.W., Weidner W., Ebeling L., Buck A.C.* Results of treatment with pollen extract (Cernilton N) in chronic prostatitis and prostatodynia // *Br. J. Urol.* 1993. Vol. 71. № 4. P. 433–438.
25. *Suzuki T., Kurokawa K., Mashimo T. et al.* Clinical effect of Cernilton in chronic prostatitis // *Hinyokika Kyo.* 1992. Vol. 38. № 4. P. 489–494.
26. *Buck A.C., Rees R.W., Ebeling L.* Treatment of chronic prostatitis and prostatodynia with pollen extract // *Br. J. Urol.* 1989. Vol. 64. № 5. P. 496–499.
27. *Асламазов Э.Г., Ахведиани Н.Д., Винаров А.З., Аляев Ю.Г.* Цернилтон в лечении аденомы простаты и хронического простатита // *Урология.* 2007. № 1. С. 52–56.
28. *Аляев Ю.Г., Асламазов Э.Г.* Цернилтон в комплексном лечении бактериального простатита // *Андрология и генитальная хирургия. Тезисы научных трудов Международного конгресса по андрологии.* Сочи, 2006. С. 93.

### International Experience of Using Fermented Pollen Extract from Various Plants under Lower Urinary Tract Symptoms

L.G. Spivak, A.Z. Vinarov, Ye.V. Lartsova, D.V. Platonova

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

Contact person: Leonid Grigoryevich Spivak, leonid.spivak@gmail.com

*A brief overview regarding clinical studies with microbiologically fermented pollen extract from various plants used as one of therapeutic means is presented. Cernilton® is a medicinal product widely known worldwide that was officially recommended by the European Association of Urology for a combination therapy of patients with benign prostate hyperplasia and chronic non-infectious prostatitis accompanied with inflammatory component.*

**Key words:** prostate hyperplasia, treatment of chronic prostatitis, lower urinary tract symptoms, pollen extract, Cernilton



# СЕКРЕТНЫЙ АГЕНТ МУЖСКОГО ЗДОРОВЬЯ

**Цернилтон® и Цернилтон® форте** обладают комплексным механизмом действия и оказывают эффекты:<sup>1</sup>

- Уменьшение воспалительного процесса
- Избирательная блокада  $\alpha_1$ -адренорецепторов
- Ингибирование 5 $\alpha$ -редуктазы

**Могут использоваться при назначении стандартных<sup>2</sup> схем лечения острого, хронического простатита и ДГПЖ**

Способствуют уменьшению частоты и степени выраженности рецидивов ХП<sup>3</sup>

Препятствуют прогрессированию и развитию осложнений ДГПЖ<sup>3</sup>



Микробиологически ферментированный экстракт пыльцы разнообразных растений



Наивысшая степень доказательности EAU Guidelines 2015<sup>4</sup>



Производство соответствует международным стандартам качества

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Цернилтон® таблетки. Регистрационное удостоверение П № 014227/01 от 06.06.2008.
2. Использование  $\alpha_1$ -адреноблокаторов, ингибиторов тестостерон-5-альфа редуктазы, противовоспалительных и других лек. препаратов прописанных в стандартах лечения МИН.ЗДРАВ РФ в лечении ХП и ДГПЖ.
3. Журнал «Урология», 2010, №1 «Сравнительное клиническое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата у пациентов с хроническим неинфекционным простатитом» О.И. Аполихин, Ю.Г. Аляев, А.В. Сивков, А.З. Винаров, В.Н. Ощепков, Н.Г. Кешишев, Д.А. Бедретдинова, Н.Д. Ахвледзиани.
4. Официальные рекомендации Европейской Ассоциации Урологов.



ООО Группа компаний «Граминекс – фарма»  
Эксклюзивный представитель Graminex LLC (USA)  
в России и странах СНГ

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

Информация для специалистов здравоохранения Рег. ур. П № 014227/01 от 06.06.08. ЛП-000453 от 01.03.11. Реклама.





# Современный взгляд на лечение и профилактику рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей

Х.С. Ибишев

Адрес для переписки: Халид Сулейманович Ибишев, ibishev22@mail.ru

*Актуальность проблемы рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин обусловлена не только высокой распространенностью заболевания, но и ростом антибактериальной резистентности микроорганизмов, причастных к развитию инфекционно-воспалительного процесса мочевых путей. В последние годы все большую популярность приобретают альтернативные методы лечения, в частности применение иммуотропных препаратов.*

**Ключевые слова:** рецидивирующий цистит, инфекция мочевых путей, антибактериальная терапия, иммунопрофилактика, интерфероны, интерферон альфа

Рецидивирующая инфекция нижних мочевых путей (РИНМП) относится к наиболее распространенным заболеваниям у женщин репродуктивного возраста даже в отсутствие у них анатомических и функциональных нарушений со стороны мочевыводящих путей [1].

Как известно, у 25% женщин после острой инфекции мочевых путей рецидив наблюдается в течение шести месяцев. В 10% случаев инфекция приобретает хронический характер [2].

Основным звеном в патогенезе РИНМП является нарушение эпителиально-клеточного барьера стенки мочевого пузыря (химический барьер), который представлен сложной сетью протеогликанов/гликозаминогликанов (ГАГ-слой) и известен как антимикробный адгезивный фактор (рисунк) [3]. Длительный инфекционно-вос-

палительный процесс стенки мочевого пузыря нередко приводит к развитию гипоксии и ишемии уротелия с последующим нарушением проницаемости стенки [3, 4]. Кроме того, патогенез РИНМП имеет сходство с патогенезом спорадической инфекции. Происхождение инфекционных агентов, обнаруживаемых при культуральном исследовании, как правило, не связано с мочевыми путями. Многие уропатогены – это представители флоры толстого кишечника, влагалища. Их проникновению в мочевой пузырь предшествует колонизация периретральной области и уретры. Появляется все больше сведений о том, что нарушение нормальной вагинальной флоры, особенно утрата лактобацилл, продуцирующих перекись водорода, предрасполагает к колонизации уропатогенной *Escherichia coli*,

ответственной за 85% инфекций у амбулаторных пациентов и 50% нозокомиальных инфекций [5]. Пациентки с РИНМП требуют тщательного обследования для выявления факторов риска рецидивов, приводящих к нарушению проницаемости ГАГ-слоя и бактериального соотношения в мочевых путях [4]. Без этого невозможны эффективное лечение и профилактика РИНМП. К факторам, способствующим рецидивированию инфекции мочевых путей, можно отнести:

- раннее начало половой жизни (возраст менее чем 15 лет определяет максимальный риск РИНМП);
- частая смена половых партнеров;
- атрофические нарушения урогенитального тракта в перименопаузе;
- сопутствующие гинекологические заболевания;
- сопутствующие хронические соматические заболевания: сахарный диабет, гипотериоз, хроническая почечная недостаточность и др.;
- генетическая предрасположенность;
- факторы окружающей среды, воздействующие в течение длительного периода;
- любые причины, вызывающие стаз мочи;
- дисбиотические нарушения: дисбиоз кишечника, влагалища, нижних мочевых путей;
- резистентность бактерий к антибактериальным препаратам;





- необоснованная и нерациональная антибактериальная терапия;
- нарушение местного иммунологического статуса.

Особое значение приобретают профилактические мероприятия, направленные на устранение факторов риска и снижение рецидивирующих форм инфекции мочевых путей. Таким образом, основные принципы профилактики РИНМП сводятся к адекватному лечению гинекологических заболеваний, гигиене половой жизни, своевременной коррекции анатомических нарушений, приводящих к нарушению уродинамики, адекватной оценке и лечению хронических соматических заболеваний, коррекции дисбиотических нарушений, рациональной и обоснованной антибактериальной терапии. Европейская ассоциация урологов (European Association of Urology – EAU) (2014) для профилактики РИНМП рекомендует:

- ✓ выполнять общие профилактические мероприятия (изменение образа жизни);
- ✓ проводить медикаментозную профилактику с использованием антибиотиков;
- ✓ соблюдать меры неантимикробной профилактики.

Антибактериальная профилактика сопряжена с ростом антибиотикорезистентности. Даже в низкой дозе антибактериальные препараты эффективны только в период применения. По окончании лечения вновь возникает рецидив инфекции. Кроме того, длительные курсы антибактериальной терапии способствуют развитию резистентности микроорганизмов, дисбактериоза кишечника, влагиалища [6].

Мировое уроинфектологическое сообщество считает, что только антибиотиками проблему профилактики РИНМП не решить. Очевидна необходимость поиска альтернативных стратегий. Среди них наиболее актуальны прием пробиотических и иммуноактивных препаратов, сока клюквы, использование местной гормонозаместительной терапии у женщин в период постменопаузы. Доказанной эффективностью характеризуется иммунопрофилактика [7, 8].

Российские национальные рекомендации по антимикробной терапии и профилактике инфекции почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов (2014) предлагают проводить иммунопрофилактику РИНМП Уро-Ваксомом и интерфероном альфа [9].

Уро-Ваксом включен в рекомендации EAU с 2011 г. Препарат может применяться для лечения и профилактики рецидивов инфекции мочевых путей независимо от вида возбудителя. В остром периоде заболевания Уро-Ваксом назначают по одной капсуле ежедневно натощак в течение десяти дней в дополнение к антимикробной терапии до исчезновения симптомов. С целью профилактики рецидивов Уро-Ваксом принимают по одной капсуле утром натощак в течение трех месяцев. По данным клинических исследований, основанных на принципах доказательной медицины, на фоне применения препарата Уро-Ваксом частота рецидивов цистита снижается на 35–65% (по сравнению с плацебо) [9].

Для оценки эффективности и безопасности применения Уро-Ваксома при РИНМП К.Г. Naber и соавт. (2009) проанализировали результаты пяти рандомизированных плацебоконтролируемых исследований. Анализ показал, что на фоне приема препарата Уро-Ваксом частота рецидивов снижалась в среднем на 40% [10].

К преимуществам использования интерферона при инфекции мочевых путей относятся избирательное воздействие на несостоятельные функции иммунной системы и отсутствие влияния на ее нормальные показатели. Включение интерферона в комплексное лечение инфекций мочевой системы обусловлено тем, что рецидивирующая бактериальная инфекция повреждает клетки уроэпителия и препятствует синтезу собственных интерферонов [3, 7].

Из трех идентифицированных видов интерферона человека – интерферон альфа, бета и гамма – в терапии латентных форм инфекции нижних мочевых путей используют препараты интерферона альфа

[7]. Наиболее известен среди них ВИФЕРОН® – комплексный препарат, содержащий интерферон альфа-2b, токоферола ацетат и аскорбиновую кислоту. Преимущество препарата ВИФЕРОН® заключается в многогранности воздействия на инфекционно-воспалительный процесс мочевых путей. Комплексное противовирусное, иммуномодулирующее, антипролиферативное и антибактериальное действие позволяет рекомендовать его при РИНМП, особенно когда этиологическим фактором выступает микст-инфекция [3, 7].

Токоферол и аскорбиновая кислота, будучи компонентами антиоксидантной системы, оказывают мембраностабилизирующее действие, способствуют регенерации тканей, улучшают тканевое дыхание, тем самым снижая процессы воспаления в стенке мочевого пузыря при нарушенной проницаемости его мукополисахаридной субстанции.

Таким образом, ВИФЕРОН® можно использовать как при нарушении проницаемости ГАГ-слоя слизистой оболочки мочевого пузыря, когда необходима антиоксидантная и регенеративная активность для снижения инфекционно-воспалительного процесса в стенке мочевого пузыря, так и при нарушении иммунорегуляторных механизмов защиты, связанном с воздействием этиологических факторов РИНМП. Через 12 месяцев после завершения терапии клиничко-лабораторная эффективность в группе комплексной терапии с включением препарата ВИФЕРОН® составила 91,4%,

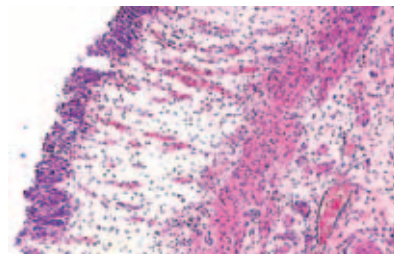


Рисунок. Поверхностный гликозаминогликановый слой слизистой оболочки мочевых путей (окраска гематоксилином и эозином, увеличение в 100 раз)

Урология



в группе антибиотика лишь 60%. Кроме того, при использовании препарата ВИФЕРОН® в комплексной терапии при РИНМП частота рецидивов снизилась в полтора раза [4].

В двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании оценивали эффективность применения рекомбинантного человеческого интерферона альфа (ВИФЕРОН®) в дозе 1 000 000 МЕ ректально два раза в сутки в течение десяти дней с последующим переходом на поддерживающий курс по одному суппозиторию 1 000 000 МЕ через день в течение 40 суток в составе комбинированной терапии хронического цистита бактериальной этиологии.

Показано, что в основной группе рецидивы возникали лишь в 15% случаях, тогда как в группе плацебо в 42,5% случаях [11].

По мнению многих авторов, включение интерферона альфа (ВИФЕРОН®) в комплексную терапию пациенток с хроническим рецидивирующим циститом по сравнению с традиционной схемой лечения позволяет добиться более выраженного клинического эффекта, связанного с иммуномодулирующим действием. Это действие состоит в стимуляции сниженных и ингибции повышенных показателей гуморального и фагоцитарного звена иммунной системы, стимуляции выработки эндогенных интерферонов [12, 13].

Итак, профилактика РИНМП у женщин требует комплексного подхода, включающего этиологические, патогенетические и возрастные аспекты и позволяющего минимизировать количество рецидивов заболевания.

Иммуностимулирующая терапия считается альтернативным методом лечения и профилактики РИНМП, предотвращающим развитие рецидива инфекционно-воспалительного процесса мочевого пузыря. Иммунопрофилактика имеет ряд преимуществ перед антибиотиками, применение которых способствует развитию нежелательных побочных эффектов и резистентности микроорганизмов. 🌐

## Литература

1. Hooton T.M. Recurrent urinary tract infection in women // Int. J. Antimicrob. Agents. 2001. Vol. 17. № 4. P. 259–268.
2. Foxman B., Brown P. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs // Infect. Dis. Clin. North Am. 2003. Vol. 17. № 2. P. 227–241.
3. Ибишев Х.С., Малиновская В.В., Парфенов В.В. Лечение персистирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин // Лечащий врач. 2014. № 9. С. 90–93.
4. Ибишев Х.С. Некоторые аспекты лечения персистирующей инфекции нижних мочевыводящих путей у женщин // Урология. 2014. № 5. С. 30–34.
5. Raheela M., Khurram M.S. Recurrent urinary tract infections in female // J. Park Med. Assoc. 2014. Vol. 60. № 1. P. 55–59.
6. Сняжкова Л.А., Косова И.В. Профилактика рецидивов инфекций мочевыводящих путей // Урология. 2009. № 2. С. 22–25.
7. Ибишев Х.С. Целесообразность интерферонотерапии при рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей // Лечащий врач. 2012. № 10. С. 88–91.
8. Кульчавеня Е.В., Бреусов А.А. Целесообразность индивидуального подхода к иммунопрофилактике и рецидивов инфекций урогенитального тракта // Урология. 2013. № 6. С. 24–26.
9. Антимикробная терапия и профилактика инфекции почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации. М., 2014.
10. Naber K.G., Cho Y.H., Matsumoto T., Schaeffer A.J. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis // Int. J. Antimicrob. Agents. 2009. Vol. 33. № 2. P. 111–119.
11. Перепанова Т.С., Шевелев А.Н., Сорока И.В. и др. Клиническая эффективность интерферонотерапии в составе комплексного лечения хронического цистита // Русский медицинский журнал. 2012. № 36. С. 1723–1728.
12. Курносова Н.В. Оптимизация лечебной и диагностической тактики у женщин с хроническим рецидивирующим бактериальным циститом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2011.
13. Кузменко В.В., Кузменко А.В., Курносова Н.В. Морфометрическая оценка различных схем лечения хронического рецидивирующего бактериального цистита у женщин // Экспериментальная и клиническая урология. 2010. № 4. С. 60–62.

## Modern View on Treatment and Prophylaxis of Relapsing Lower Urinary Tract Infection

Kh.S. Ibishev

Rostov State Medical University

Contact person: Khalid Suleymanovich Ibishev, ibishev22@mail.ru

*Relevance of relapsing lower urinary tract infection in females is determined not only by increasing incidence of the disease, but also growing antibiotic resistance in microbes related to development of infectious and inflammatory processes in the urinary tract. Over the last years, alternative therapeutic approaches become more popular, particularly administration of immunotropic medicines.*

**Key words:** relapsing cystitis, urinary tract infection, antibacterial therapy, immunoprophylaxis, interferons, interferon-alpha

# ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов

реклама



Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и урогенитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).

- ✓ Разрешен детям с первых дней жизни и будущим мамам — с 14 недели беременности
- ✓ Сочетается с другими противовирусными и антибактериальными препаратами
- ✓ Оригинальная формула ВИФЕРОН®, сочетающая интерферон  $\alpha$ -2b и антиоксиданты, обеспечивает высокую противовирусную активность препарата



P N001142/01\*

P N000017/01

P N001142/02



**Блокирует  
размножение  
вируса**



**Защищает  
здоровые клетки  
от заражения**



**Восстанавливает  
баланс иммунной  
системы**

\* ВИФЕРОН® Мазь – детям с 1 года.

Виферон Суппозитории, Гель



**виферон**

(499) 193 30 60

viferon.su





Городская  
больница № 6,  
Рязань

Медицинский  
центр  
«Гармония»,  
Рязань

# Профилактика рака предстательной железы: современное состояние проблемы

Е.И. Карпов

Адрес для переписки: Евгений Иванович Карпов, urologkarpov@yandex.ru

*Рассмотрены вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения рака предстательной железы. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что можно влиять на процессы опухолевого роста, в том числе с помощью химиопрофилактики. К химиопрофилактике относят использование синтетических или натуральных фармакологических агентов, которые способны замедлить скорость развития опухолевого процесса, обратить его или полностью подавить. Более подробно рассмотрен эффект применения таких химиопрофилактических агентов, как индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат.*

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, химиопрофилактика, индол-3-карбинол, эпигаллокатехин-3-галлат

## Эпидемиология

По данным Всемирной организации здравоохранения, заболеваемость раком предстательной железы, который называют «онкологической бомбой замедленного действия», устойчиво растет во всем мире (приблизительно на 3% в год). В нашей стране в структуре онкологической заболеваемости рак предстательной железы занимает третье место после злокачественных новообразований легкого и желудка. До 40% мужчин в возрасте от 60 до 70 лет и 70% мужчин старше 80 лет страдают раком простаты. При этом примерно полови-

на пациентов обращаются к врачу уже с заболеванием в запущенной стадии и наличием метастазов [1].

## Патогенез

Причины возникновения рака простаты многообразны и окончательно не выяснены. Однако можно выделить некоторые молекулярные механизмы патогенеза данного заболевания.

Во-первых, в трансформированных клетках простаты наблюдаются многочисленные изменения экспрессии (синтеза) генов, которые контролируют пролиферацию. Так, регистрируется по-

вышенный уровень образования факторов роста и их рецепторов, активируются сигнальные каскады, ассоциированные с андрогенными рецепторами и рецепторами эстрогенов, повышается активность эмбриональных сигнальных путей, характерных для стволовых клеток. Все эти компоненты придают трансформированным клеткам простаты агрессивные свойства, стимулируют их пролиферацию, миграцию и метастатическую активность [2–5].

Во-вторых, в простатических клетках, вставших на путь злокачественного перерождения, нарушена экспрессия генов и белков, контролирующих апоптоз (данный механизм обеспечивает выживание опухолевых клеток, развитие резистентности к химиотерапевтическим препаратами) [6].

В-третьих, есть данные, раскрывающие роль генетических мутаций и эпигенетических факторов в возникновении рака предстательной железы, а также сигнальных белков, ответственных за более поздние стадии канцерогенеза, – опухолевый неогенез (новообразование сосудов, снабжающих растущую опухоль кислородом и питательными веществами и отвечающих за инвазию).





## Лечение

Классические представления о механизмах канцерогенеза простаты базируются на ключевой роли андрогенных рецепторов, которые рассматривались в качестве единственного фактора в развитии опухоли простаты и, как следствие, основной лекарственной мишени. Именно на блокирование андрогенных рецепторов должно быть направлено действие лекарственных препаратов. Действительно, андрогены и андрогенные рецепторы являются ключевыми элементами развития рака простаты, поэтому андрогенная блокада остается терапией выбора при диссеминированном раке простаты уже многие десятилетия. Андрогенная блокада примерно в 80% случаев приводит к успеху – подавляется клеточная пролиферация и индуцируется апоптоз. Однако спустя 12–18 (максимум 36) месяцев у пациентов наблюдается рецидив заболевания и развивается гормональная резистентность.

Таким образом, все существующие подходы к лечению действенны лишь у пациентов с локализованными гормонзависимыми формами опухолей. В случае прогрессии заболевания, развития метастазов и появления гормонрефрактерности все проводимые мероприятия становятся неэффективными. Прогрессирование рака простаты на фоне гормональной терапии – главная проблема современной онкоурологии.

Один из способов решения данной проблемы состоит в применении таргетной противоопухолевой терапии, избирательно направленной на коррекцию ключевых звеньев процесса опухолеобразования. Появление противоопухолевых препаратов направленного (таргетного) действия стало возможным только после установления и всестороннего изучения молекулярных механизмов канцерогенеза. Что отличает раковую клетку от нормальной? Для опухолевых клеток характерны патологический клеточный рост и неоангиогенез, нарушение апоптоза, способность к инвазии и метастазированию.

В настоящее время к этим признакам добавляется воспалительный компонент (неинфекционное «асептическое» воспаление из-за активации провоспалительных сигнальных каскадов в клетках с аномально высокой пролиферацией) и наличие особой категории недифференцированных опухолевых клеток (родоначальники и своеобразный резервный пул растущей злокачественной опухоли). Главными мишенями таргетных противоопухолевых препаратов, избирательно поражающих трансформированные клетки, являются ключевые белковые молекулы – участники вышеперечисленных биологических процессов, а также некоторые гены (онкогены, опухоль-супрессорные гены) и ферменты, участвующие в клеточной трансформации.

В трансформированной клетке нарушен не один, а несколько регуляторных молекулярных механизмов, что позволяет ей избежать программируемой клеточной гибели – апоптоза – и дает начало зарождающейся опухоли [7]. В этой связи терапия направленного действия при раке простаты эффективна только, если «бьет» одновременно по нескольким, минимум трем-четырем молекулярным мишеням («мультифокальная», или «мультимолекулярная», таргетная терапия). Иначе говоря, пациент принимает три-четыре препарата, которые влияют на разные звенья канцерогенеза: подавляют пролиферацию, усиливают апоптоз опухолевых клеток, блокируют опухолевый неоангиогенез. Однако наряду с эффективностью комбинированная химиотерапия характеризуется повышенной токсичностью.

## Химиопрофилактика

Рассмотрим клинический случай. У пациента с доброкачественной гиперплазией предстательной железы при пальцевом исследовании был обнаружен небольшой узел в предстательной железе. На ультразвуковом исследовании простаты определен гипоэхогенный участок. Уровень простатичес-

кого специфического антигена – 5,8 нг/мл. При биопсии простаты злокачественных клеток не выявлено. Мужчине был рекомендован повторный осмотр через три месяца. С одной стороны, это еще не патологический процесс, который требует оперативного лечения, с другой стороны, такое состояние – уже не норма. С точки зрения врача эта тактика называется наблюдение, с точки зрения пациента – мучительное ожидание, с точки зрения фармакотерапии – терапевтический вакуум. Можно ли как-то повлиять на изменения в предстательной железе на данном этапе? В клинических рекомендациях по лечению рака простаты Европейской ассоциации урологов (2015) указано, что «в настоящее время нельзя дать четких рекомендаций по профилактическим мероприятиям из-за отсутствия убедительных данных» [1]. Так можно ли что-то предпринять?

Рак предстательной железы относится к так называемым хроническим опухолям, для которых характерны высокая частота возникновения и медленный рост [8]. Путь от здоровой ткани до клинически и патологически значимого онкологического процесса, которому предшествует состояние простатической интраэпителиальной неоплазии низкой и высокой степени в предстательной железе, может занимать 20–30 лет.

На сегодняшний день имеются экспериментальные и клинические исследования, показывающие возможность влияния на процессы опухолевого роста. Главные надежды в предотвращении развития рака предстательной железы связывают с активной онкохимиопрофилактикой и ранней доклинической диагностикой опухоли.

Ключевые моменты, которые лежат в основе химиопрофилактики рака, можно определить следующим образом. Во-первых, рак может быть контролируемым и управляемым, но только на ранних стадиях формирования опухоли, когда процессы клеточной трансформации не приняли необратимого характера. Во-вторых,



негативный сигнал, который подталкивает зарождающийся опухолевый клон к безудержному росту, можно прервать.

К химиопрофилактике относят использование синтетических или натуральных фармакологических агентов, способных замедлить скорость развития опухолевого процесса, обратить его или полностью подавить [9, 10].

В качестве химиопрофилактических агентов рака рассматриваются такие препараты, как ингибиторы 5-альфа-редуктазы, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, нестероидные противовоспалительные средства, альфа-1-адреноблокаторы.

При этом лишь для ингибиторов 5-альфа-редуктазы имеются убедительные данные о способности тормозить канцерогенез в предстательной железе [11, 12]. Однако детальный анализ результатов крупномасштабных клинических исследований выявил у ингибиторов 5-альфа-редуктазы ряд серьезных побочных действий. Соотношение «риск/польза» для ингибиторов 5-альфа-редуктазы ставит под сомнение возможность их применения у вполне здоровых мужчин с целью химиопрофилактики рака предстательной железы [13]. Не оправдались надежды на применение в качестве химиопрофилактики рака предстательной железы цинка, селена, витаминов E, C, A [14, 15].

## Индолы и флавоноиды в химиопрофилактике рака предстательной железы

Все больше специалистов начинают исследовать возможности использования в химиопрофилактике рака препаратов на основе веществ природного происхождения, обладающих способностью тормозить канцерогенез в предстательной железе [16, 17]. Следует отметить преимущества таких препаратов. Во-первых, это отсутствие токсичности и, следовательно, возможность их длительного применения (онкохимиопрофилактика подразумевает долгосрочные, иногда пожизненные курсы). Во-вторых, множественная противоопухолевая активность (то есть воздействие одновременно на несколько ключевых звеньев процесса канцерогенеза).

Два наиболее известных вещества – индол-3-карбинол (indole-3-carbinol) и эпигаллокатехин-3-галлат (epigallocatechin-3-gallate). Индол-3-карбинол, который в большом количестве содержится в овощах семейства крестоцветных: белокочанной, цветной, брюссельской капусте, брокколи, – относится к мощным онкопротекторам. Он модулирует метаболизм эстрогенов в печени, уменьшая долю канцерогенных метаболитов. Кроме того, индол-3-карбинол блокирует биохимическую активность альфа-рецепторов для эстрогена в эпителиальных и опухолевых клетках и клеточный цикл опухолевых клеток, обеспечивая мощную антиоксидантную защиту и способствуя апоптозу.

Эпигаллокатехин-3-галлат – флавоноид, содержащийся в зеленом чае, самый активный из четырех основных чайных катехинов антиоксидант: в 100 раз более эффективный, чем витамин C, и в 25 раз более действенный, чем витамин E. Предполагается, что результатом значительной антиоксидантной активности является защита клеток от поражения свободными радикалами, индуцируемыми различными

канцерогенными воздействиями. Можно сказать, что употребление зеленого чая уменьшает количество свободных радикалов в организме человека, в определенной мере предотвращая возникновение рака, включая рак легкого, простаты и молочной железы [18, 19]. Отмечено, что в странах, где население традиционно употребляет зеленый чай в больших количествах, самый низкий уровень заболеваемости раком предстательной железы. Зарубежные исследования, в частности клиническое наблюдение, проведенное в трех научных центрах Италии [20, 21], подтвердили высокую эффективность катехинов зеленого чая в профилактике развития рака предстательной железы.

Идентифицировано большое число биологически активных молекулярных мишеней, ингибируемых индол-3-карбинолом и эпигаллокатехин-3-галлатом и опосредующих все патогенетические звенья злокачественного роста. Противоопухолевая активность индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата установлена в отношении предопухолевых и опухолевых заболеваний различных органов и тканей.

Противоопухолевая активность индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата проявляется независимо от гормонального статуса (наличия гормональных рецепторов) клеток-мишеней. Способность индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата оказывать противоопухолевый эффект в отношении трансформированных клеток простаты сегодня доказана не только в лабораторных экспериментах, но и в рандомизированных клинических исследованиях [20, 21].

Источником индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата может послужить биологически активная добавка ПростаДоз. В состав ПростаДоза также входят экстракт плодов карликовой пальмы, витамин E, цинк, селен. ПростаДоз практически не имеет противопоказаний, не оказывает токсического воздействия на орга-

Способность индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата оказывать противоопухолевый эффект в отношении трансформированных клеток простаты сегодня доказана не только в лабораторных экспериментах, но и в рандомизированных клинических исследованиях.

Источником индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата может послужить биологически активная добавка ПростаДоз

# 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 E

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.

STADA  
C I S

реклама

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ





низм даже при длительном применении и не вызывает осложнений. Применение ПростаДоза в качестве химиопрофилактического и терапевтического средства при

доброкачественной гиперплазии предстательной железы, интраэпителиальной неоплазии простаты, а также в качестве безопасного негормонального лекарственного

средства для первичной и вторичной химиопрофилактики рака предстательной железы имеет основания и требует дальнейшего изучения. ☺

## Литература

1. Mottet N., Bellmunt J., Briers E. et al. Guidelines on prostate cancer. EAU, 2015 // www.uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer\_LRV2-2015.pdf.
2. Karhadkar S.S., Bova G.S., Abdallah N. et al. Hedgehog signalling in prostate regeneration, neoplasia and metastasis // Nature. 2004. Vol. 431. № 7009. P. 707–712.
3. Mimeault M., Pommery N., Henichart J.P. New advances on prostate carcinogenesis and therapies: involvement of EGF-EGFR transduction system // Growth Factors. 2003. Vol. 21. № 1. P. 1–14.
4. Olsen C.L., Hsu P.P., Glienke J. et al. Hedgehog-interacting protein is highly expressed in endothelial cells but down-regulated during angiogenesis and in several human tumors // BMC Cancer. 2004. Vol. 4. P. 43.
5. Zhu H., Mazor M., Kawano Y. et al. Analysis of Wnt gene expression in prostate cancer: mutual inhibition by WNT11 and the androgen receptor // Cancer Res. Vol. 64. № 21. P. 7918–7926.
6. Lee E.C., Tenniswood M. Programmed cell death and survival pathways in prostate cancer cells // Arch. Androl. Vol. 50. № 1. P. 27–32.
7. Пальцев М.А., Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. Молекулярные мишени в профилактике и лечении гиперплазии и рака предстательной железы. М.: Димитрейд Групп, 2009.
8. Singh R.P., Agarwal R. Mechanisms of action of novel agents for prostate cancer chemoprevention // Endocr. Relat. Cancer. 2006. Vol. 13. № 3. P. 751–778.
9. Hong W.K., Sporn M.B. Recent advances in chemoprevention of cancer // Science. 1997. Vol. 278. № 5340. P. 1073–1077.
10. Kelloff G.J., Lieberman R., Steele V.E. et al. Agents, biomarkers, and cohorts for chemopreventive agent development in prostate cancer // Urology. 2001. Vol. 57. № 4. Suppl. 1. P. 46–51.
11. Ercole B., Parekh D.J. Methods to predict and lower the risk of prostate cancer // ScientificWorldJournal. 2011. Vol. 11. P. 742–748.
12. Rittmaster R.S. Chemoprevention of prostate cancer // Acta Oncol. 2011. Vol. 50. Suppl. 1. P. 127–136.
13. Theoret M.R., Ning Y.M., Zhang J.J. The risks and benefits of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors for prostate-cancer prevention // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. № 2. P. 97–99.
14. Gaziano J.M., Sesso H.D., Christen W.G. et al. Multivitamins in the prevention of cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial // JAMA. 2012. Vol. 308. № 18. P. 1871–1880.
15. Dunn B.K., Richmond E.S., Minasian L.M. et al. A nutrient approach to prostate cancer prevention: The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) // Nutr. Cancer. 2010. Vol. 62. № 7. P. 896–918.
16. Thompson I.M. Chemoprevention of prostate cancer: agents and study designs // J. Urol. 2007. Vol. 178. № 3. Pt. 2. P. S9–S13.
17. Van Poppel H., Tombal B. Chemoprevention of prostate cancer with nutrients and supplements // Cancer Manag. Res. 2011. Vol. 3. P. 91–100.
18. Chinni S.R., Li Y., Upadhyay S. et al. Indole-3-carbinol (I3C) induced cell growth inhibition, G1 cell cycle arrest and apoptosis in prostate cancer cells // Oncogene. 2001. Vol. 20. № 23. P. 2927–2936.
19. Yang C.S., Maliakal P., Meng X. Inhibition of carcinogenesis by tea // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2002. Vol. 42. P. 25–54.
20. Bettuzzi S., Brausi M., Rizzi F. 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.
21. 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.

## Prophylaxis of Prostate Cancer: Current Status of the Problem

Ye.I. Karpov

City Hospital No 6, Ryazan

Medical Center 'Harmony', Ryazan

Contact person: Yevgeny Ivanovich Karpov, urologkarpov@yandex.ru

Issues of epidemiology, pathogenesis and treatment of prostate cancer are discussed in the paper. Experimental and clinical studies demonstrate an opportunity to influence on tumor growth including use of chemotherapy. Synthetic or natural pharmacological agents able to retard, reverse or fully inhibit tumor growth are applied to perform chemotherapy. Use of such chemoprophylactic agents as indole-3-carbinol and epigallocatechin-3-gallate were discussed in more detail.

**Key words:** prostate cancer, chemotherapy, indole-3-carbinol, epigallocatechin-3-gallate

★ МОСКВА

17-19

ноября 2015

КРОКУС ЭКСПО

XIX

# РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС



ФГБУ РОССИЙСКИЙ  
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ  
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР  
ИМ. Н. Н. БЛОХИНА РАМН



**АОР**  
Ассоциация  
Онкологов  
России

[www.rosoncoweb.ru](http://www.rosoncoweb.ru)





<sup>1</sup> Клиника  
профессора  
Калинченко  
(Москва)

<sup>2</sup> Российский  
университет  
дружбы народов

# Вазопрессин: неклассические эффекты и роль в патогенезе ассоциированных с возрастом заболеваний

И.А. Тюзиков<sup>1</sup>, С.Ю. Калинин<sup>1, 2</sup>, Л.О. Ворслов<sup>2</sup>, Ю.А. Тишова<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Игорь Адамович Тюзиков, info@proandro.ru

*Согласно общепринятому мнению, вазопрессин (или антидиуретический гормон – АДГ) оказывает два важнейших классических физиологических эффекта – антидиуретический и вазопрессорный. Однако рецепторы к вазопрессину экспрессируются во многих органах и системах человеческого организма. Это означает, что физиологические эффекты данного гормона намного шире, чем можно предположить. В статье рассматриваются малоизвестные неклассические эффекты АДГ, свидетельствующие о его роли в регуляции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, костного метаболизма, углеводного и липидного обменов, системы гемостаза, эндотелиальной функции, механизмов стресса, хронического воспаления, инфекции и клеточной пролиферации. Кроме того, проанализированы недостаточно изученные на сегодняшний день физиологические эффекты АДГ, связанные с регуляцией болевой рецепции, когнитивной функции, социального поведения и участием в механизмах клеточного и системного старения.*

**Ключевые слова:** вазопрессин (антидиуретический гормон), рецепторы, гемостаз, воспаление, инфекция, эндотелиальная функция, метаболический синдром, сахарный диабет, липидный обмен, боль, когнитивная функция, клеточная пролиферация, старение

## Введение

Вазопрессин (аргинин-вазопрессин, антидиуретический гормон – АДГ, аргипрессин) представляет собой пептидный гормон с очень коротким периодом полураспа-

да – 16–24 минуты [1]. Он синтезируется в нейронах супраоптического и паравентрикулярного ядра гипоталамуса в виде предшественника – препроАДГ, который сначала там же транс-

формируется в проАДГ, а затем в составе нейросекреторных гранул по аксонам нейронов гипоталамуса поступает в нейрогипофиз. Во время транспортировки происходит так называемый процессинг: проАДГ расщепляется на зрелый АДГ (нонапептид молекулярной массой 1100 Да) и белок нейрофизин. Выброс АДГ и нейрофизина в кровь происходит путем экзоцитоза и опосредуется зависимыми от кальция механизмами. В крови и тканевой жидкости АДГ легко проникает сквозь стенки капилляров почечных клубочков.

Согласно общепринятому мнению, вазопрессин оказывает два важнейших физиологических эффекта – антидиуретический и вазопрессорный. Первый связан с удержанием воды в организме за счет увеличения ее реабсорбции в дистальных канальцах и собирательных трубочках нефронов почек, второй – с повышением периферического сосудистого сопротивления на фоне увеличения объема циркулирующей крови вследствие задержки жидкости в организме. При этом в физиологических условиях вазопрессорный эффект АДГ не превалирует,





Таблица 1. Локализация рецепторов к вазопрессину в организме человека

V1A-рецепторы	V1B-рецепторы	V2-рецепторы
Миоциты Мозг Корковый слой надпочечников Жировая ткань Гепатоциты Остеобласты Остеокласты	Аденогипофиз Мозговой слой надпочечников Белая жировая ткань Бета-клетки островков Лангерганса поджелудочной железы	Базолатеральная мембрана собирающих трубочек и канальцев почек Альвеолярный эпителий Остеобласты Остеокласты

поскольку при увеличении секреции АДГ артериальное давление повышается не более чем на 5–10 мм рт. ст. [2].

Все эффекты вазопрессин оказывает через рецепторы V1 и V2. Вазопрессинные рецепторы являются классическими мембранными рецепторами, связанными с гетеротримерными G-белками. V1A- и V1B-рецепторы связаны с Gq-белками и стимулируют фосфолипазно-кальциевый механизм передачи гормонального сигнала. V1A(V1R)-рецепторы локализованы в гладких мышцах сосудов и в печени, а также в центральной нервной системе. V1B(V3)-рецепторы экспрессируются в передней доле гипофиза (аденогипофизе) и головном мозге, где вазопрессин выступает нейромедиатором.

V2-рецепторы связаны с Gs-белками и стимулируют аденилатциклазный механизм передачи гормонального сигнала, локализованы преимущественно в почках и служат мишенью для многих лекарственных средств, направленных на борьбу с сахарным диабетом [3].

Рецепторы к вазопрессину экспрессируются во многих клетках и тканях организма человека (табл. 1) [4].

Совершенно очевидно, что при таком распределении рецепторного аппарата вазопрессин характеризуется не только двумя указанными классическими эффектами. Кроме регуляции диуреза, объема циркулирующей крови и тонуса сосудистой стенки АДГ обладает и другими не менее важными неклассическими физиологическими эффектами (рисунки) [4–7].

### Гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система

Гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система играет крайне важную роль в управлении гомеостазом организма в период стресса. Она реагирует на стресс резким увеличением секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ), что в свою очередь приводит к выбросу из коркового вещества надпочечников в кровь огромного количества кортикостероидов, участвующих в обменных процессах.

Дисфункция гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы способствует развитию постоянного субклинического системного воспаления из-за длительного дефицита кортикостероидов при хроническом стрессе [4]. На секрецию АКТГ в основном влияет кортикотропин-рилизинг-гормон (КТРГ). Но и вазопрессин имеет значение для секреции

АКТГ в стрессовой ситуации, поскольку непосредственно воздействует на V1B-рецепторы гипофиза и синергично усиливает эффекты гипоталамического КТРГ.

В экспериментах показано, что внутривенное или пероральное введение антагониста V1B-рецепторов к вазопрессину предотвращает рост уровня АКТГ в ответ на вводимый вазопрессин [8]. Кроме того, у мышей, лишенных V1B-рецепторов к вазопрессину, уровень АКТГ не повышался после введения вазопрессина. Предотвратить рост АКТГ у мышей можно было также введением антагонистов V1B-рецепторов к вазопрессину. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что КТРГ может компенсировать блокаду V1B-рецепторов к вазопрессину. Вазопрессин повышает секрецию АКТГ в ответ на острый



Рисунок. Неклассические физиологические эффекты вазопрессина

Урология



стресс и не играет существенной роли в регуляции уровней АКТГ и кортикостероидов в отсутствие стресса [8]. Это подтверждают эксперименты на крысах линии *Brattleboro* с врожденным отсутствием вазопрессина, у которых базальный уровень АКТГ и кортикостероидов не отличался от таковых у животных контрольной группы [8]. Однако при остром стрессе индуцированный уровень АКТГ у крыс линии *Brattleboro* оказался значительно ниже, чем у здоровых особей контрольной группы (результаты достоверны). В то же время при хроническом (длительном или повторном) стрессовом воздействии уровень АКТГ у крыс контрольной группы повышался в большей степени за счет вазопрессина, чем за счет КТРГ. Поэтому крысы, лишенные вазопрессина, были менее устойчивы как к острому, так и к хроническому стрессу [8]. Наряду с эффектом синергизма в отношении АКТГ вазопрессин продемонстрировал эффект регуляции секреции гормонов надпочечников за счет воздействия на V1A- и V1B-рецепторы (V1A-рецепторы расположены в коре надпочечников, V1B-рецепторы – в хромоаффинных клетках мозгового вещества надпочечников). Существует предположение, что вазопрессин продуцируется и секретируется в хромоаффинных клетках мозгового вещества надпочечников в ответ на воздействие ацетилхолина и стресс [9]. Вазопрессин действует на V1B-рецепторы хромоаффинных клеток, секретирующих также адреналин и нор-адреналин в ответ на острый и хронический стресс (ауто- и паракринные механизмы). Значение V1B-рецепторов к вазопрессину в надпочечниках показано в эксперименте на мышах, лишенных V1B-рецепторов. Базальные уровни эпинефрина и норэпинефрина были одинаковыми у V1B-дефицитных мышей и здоровых особей контрольной группы. Тем не менее в условиях острого

и хронического стресса уровни эпинефрина и норэпинефрина были значительно меньше у нокаутированных по V1B-рецепторам мышей [9].

Кроме того, вазопрессин воздействует на V1A-рецепторы коры надпочечников и стимулирует гипертрофию и гиперплазию клеток преимущественно клубочковой зоны. Как следствие – увеличиваются синтез и секреция альдостерона и кортикостероидов. Данный эффект вазопрессина может быть заблокирован на фоне применения антагонистов V1A-рецепторов к вазопрессину или выявлен у мышей, лишенных V1A-рецепторов. Крысы линии *Brattleboro* с врожденным дефицитом или полным отсутствием вазопрессина демонстрируют уменьшение секреции альдостерона [10].

Высказываются предположения о роли вазопрессина в патофизиологии синдрома Иценко – Кушинга. Этот синдром может развиваться вследствие АКТГ-независимой опухоли или гиперплазии надпочечников. Показано, что в этих опухолевых клетках либо заметно выражена экспрессия V1A-рецепторов к вазопрессину, либо имеют место мутации V1A-рецепторов, что способствует увеличению чувствительности к вазопрессину и повышению секреции кортикостероидов [11]. Таким образом, вазопрессин не только регулирует функции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, но и характеризуется периферическими эффектами в отношении секреции гормонов надпочечников по механизмам ауто- и паракринных влияний.

### Система гемостаза

Как известно, десмопрессин – синтетический аналог вазопрессина – первоначально использовался в лечении несахарного диабета. Позднее было показано, что десмопрессин можно применять при болезни Виллебранда и умеренной гемофилии, а также при операциях с большой потерей крови для уменьшения ге-

мотрансфузий. Десмопрессин также используют при кровотечениях, вызванных тромбоцитопатией на фоне терапии аспирином, тиклопидином, при уремии и хронических заболеваниях печени [4]. Десмопрессин оказывает кровоостанавливающее действие за счет увеличения в сыворотке крови уровней фактора фон Виллебранда, фактора свертывания крови VIII и активатора тканевого плазминогена, которые синтезируются в эндотелиоцитах и хранятся в них в особых секреторных гранулах – тельцах Вейбеля – Паладе [12]. Эти особые цитоплазматические включения в эндотелиальных клетках были обнаружены в 1964 г. и названы по именам открывших их ученых – швейцарского анатома Эвальда Вейбеля и румынского физиолога Джорджа Эмиля Паладе (в 1974 г. стал лауреатом Нобелевской премии по физиологии за открытие секреторного клеточного пути). Тельца Вейбеля – Паладе служат для хранения синтезированных клеткой белков, которые могут быть быстро секретированы из клетки при ее активации (кроме указанных факторов свертывающей системы крови в них содержится мембранный белок Р-селектин, относящийся к белкам клеточной адгезии и служащий лигандом для секвестрации лейкоцитов на участке повреждения). Фактор фон Виллебранда оказывает кровоостанавливающее действие, связывая тромбоциты и, будучи белком-носителем для фактора свертывания крови VIII, восстанавливает его почечный клиренс и ферментативное расщепление.

Десмопрессин действует на эндотелиальные клетки и стимулирует не только синтез, но и активное высвобождение тканевого активатора плазминогена, фактора фон Виллебранда и фактора свертывания крови VIII из тельца Вейбеля – Паладе. В результате в сыворотке крови резко повышается уровень указанных факторов гемостаза. При этом в клинической практике данный эффект



развивается медленнее и выражен слабее, если вместо парентеральных форм десмопрессина используются интраназальные. Поэтому в чрезвычайной ситуации именно парентеральное введение десмопрессина может оказаться предпочтительным для управления системой гемостаза [13].

Десмопрессин воздействует на факторы свертывания крови также через активацию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в экстракренальных V2-рецепторах, широко представленных в эндотелиальных клетках [14].

### Инфекция

Верхние и нижние мочевые пути считаются стерильной средой. Их инфицирование связано с ретроградным восхождением основного уропатогена – кишечной палочки из мочевого пузыря. Выраженный аффинитет уропатогенной кишечной палочки к эпителию мочевого пузыря и канальцев почек обусловлен факторами адгезии и инвазии. Для грамотрицательных бактерий, к которым относится кишечная палочка, неотъемлемым структурным компонентом цитоплазматической мембраны являются липополисахариды, активно участвующие в иммунных реакциях. В клетках органов и систем человека экспрессируются Toll-like-рецепторы (Toll-like receptor – TLR), получившие свое название благодаря сходству с белком, кодируемым открытым в 1985 г. геном Toll у дрозофилы [4]. TLR – класс клеточных рецепторов с одним трансмембранным фрагментом, распознающих консервативные структуры микроорганизмов и активирующих клеточный иммунный ответ. Именно этим объясняется их ключевая роль во врожденном иммунитете. У человека описано десять типов TLR. TLR 4-го типа (TLR4) связывается с основной консервативной структурой клеточной стенки грамотрицательных

бактерий – липополисахаридами и запускает каскад ферментных реакций. В результате активизируется ядерный фактор каппа В (nuclear factor kappa B, NF-каппа В), способствующий синтезу провоспалительных цитокинов [4]. Цитокиновый каскад активирует клетки иммунной системы и развивается воспалительная реакция, приводящая к деструктивным процессам в бактериальной клетке. Таким образом, TLR служат механизмом активации врожденного иммунитета, повышающим эффективность иммунной защиты и предотвращающим, в частности пиелонефрит [15].

Десмопрессин ингибирует липополисахарид-индуцированную активацию NF-каппа В, препятствуя высвобождению провоспалительных цитокинов и снижая выраженность воспаления. Антагонисты V2-рецепторов к вазопрессину нивелируют его эффекты на воспаление, вызывая повышенную секрецию провоспалительных медиаторов и нейтрофилов. Не исключено, что вазопрессин участвует в модификации воспалительных реакций, существенно влияя на врожденный иммунитет и подавляет воспаление ткани почек.

Эксперименты показали, что у крыс, лишенных воды, значительно повышается риск пиелонефрита, а достаточный диурез способен ускорить выздоровление при *Enterococcus*-индуцированном пиелонефрите [16].

Пожилые пациенты склонны к обезвоживанию. Это может быть одной из причин высокой частоты развития у них пиелонефрита. Гипергидратация снижает уровень вазопрессина, что может усилить врожденный иммунитет при пиелонефрите.

Таким образом, гормональный контроль врожденного иммунитета со стороны, в частности, вазопрессина, способен в определенной степени объяснить различную предрасположенность к пиелонефриту [16].

### Боль

Вазопрессин оказывает существенное влияние на восприятие боли посредством V1A- и V1B-рецепторов, расположенных в нейрональных клетках гипоталамуса, гиппокампа, миндалины и других структурах мозга [4, 17]. Исследования показали, что вазопрессин способен повышать болевой порог чувствительности, поскольку в ответ на стрессовое воздействие или боль центральный (гипоталамический) и периферический (плазменный и тканевой) уровни вазопрессина повышаются [17]. Однако считается, что обезболивающее действие вазопрессина не опосредовано периферическим вазопрессином, так как гематоэнцефалический барьер препятствует его обратному поступлению в головной мозг. Например, в экспериментах показано, что инъекция вазопрессина не уменьшает болевой порог при болевых воздействиях на крыс, но на фоне применения вазопрессина удается изменить восприятие боли [17]. При введении вазопрессина непосредственно в желудочки мозга в экспериментальных работах на лабораторных животных болевой порог существенно повышался [17].

В эксперименте у крыс линии *Brattleboro* с врожденным дефицитом вазопрессина имела место выраженная реакция даже на незначительные болевые воздействия. Но после интравентрикулярного введения вазопрессина болевой порог значительно возрос, что свидетельствовало о вазопрессин-зависимом обезболивающем эффекте. Кроме того, внутримозговые анальгетические эффекты вазопрессина блокировались после интравентрикулярного введения антисыворотки к вазопрессину [18].

D.K. Ahn и соавт. (2001) в экспериментальных работах продемонстрировали, что анальгетические эффекты вазопрессина могут блокироваться антагонистами V1A-рецепторов, но не антагонистами V2-рецепторов к вазопрессину. Это навело авторов на мысль, что

Урология





вазопрессин оказывает обезболивающее действие исключительно за счет V1A-рецепторов [19].

L.R. Watkins и соавт. (1986) показали, что не только внутримозговые, но и подоболочечные инъекции вазопрессина дают антиноцицептивный эффект, который, возможно, распространяется и на спинной мозг [20].

При острых головных болях интраназальное введение вазопрессина оказывалось эффективным. У пациентов снижалась степень выраженности боли. Это скорее всего подтверждает существование пути, соединяющего обонятельный нейроэпителий и головной мозг и позволяющего вазопрессину миновать гематоэнцефалический барьер [21].

### Костный метаболизм

Гипофизарные гормоны, включая вазопрессин, воздействуют на костный метаболизм. Прямое влияние оказывают вазопрессин и окситоцин, косвенное (опосредованное) – тироксин, половые гормоны и гормоны надпочечников, синтез которых контролируется соответствующими гипофизарными тропными гормонами. Окситоцин влияет на активность остеобластов, а мутации гена рецептора окситоцина могут сопровождаться значительной остеопенией. Вазопрессин является ключевым регулятором костной ткани, контролируя активность как остеобластов, так и остеокластов посредством V1A- и V2-рецепторов, обильно представленных в обеих группах

osteocитов. Модулируя активность внутриклеточных ферментов киназ, вазопрессин способен стимулировать остеокласты, отвечающие за резорбцию кости и развитие остеопороза. В то же время антагонисты V1A- и V2-рецепторов к вазопрессину повышают активность остеобластов и способствуют новому синтезу костной ткани, блокируя активность остеокластов, механизмы которой пока не вполне понятны [22].

Кроме того, примерно 50% хронических синдромов гипонатриемии – следствие синдрома Пархона, связанного с неадекватной, обычно избыточной, секрецией вазопрессина. Как известно, около 30% натрия в организме хранится в костной ткани. То есть при хронической гипонатриемии вследствие синдрома Пархона могут наблюдаться ускоренная резорбция костной ткани остеокластами и избыточное выделение натрия из остеоцитов [23].

J. Barsony и соавт. (2011) показали, что гипонатриемия напрямую стимулирует остеокластогенез и остеокластную резорбцию костей у молодых крыс за счет непосредственной активации клеток предшественников остеокластов [24]. Подобный эффект не обусловлен гипоосмолярностью плазмы, но всегда развивается на фоне гипонатриемии. Авторы также установили, что на фоне гипоосмолярности увеличивается концентрация внутриклеточного кальция, что приводит к апоптозу остеокластов. Таким образом, гипонатриемия ответственна за повышенный остеокластогенез и повышенную активность остеокластов. Увеличение остеокластогенеза можно выявить даже при легкой степени гипонатриемии [24].

Существует также предположение, что гипонатриемия повышает пролиферацию остеокластов за счет индукции окислительного стресса. Витамин С (аскорбиновая кислота) считается мощным антиоксидантом. Поступление витамина С в клетку является

натрий-зависимым процессом и опосредуется натрий-зависимым транспортером аскорбиновой кислоты. Этот транспортер модулируется внеклеточным натрием, и даже незначительное снижение уровня внеклеточного натрия вызывает заметное снижение поглощения клеткой меченого витамина С. В результате уменьшения внутриклеточной концентрации витамина С содержание свободных радикалов кислорода в клетке увеличивается, а степень выраженности окислительного стресса становится прямо пропорциональной уровню гипонатриемии. При этом в остеоцитах обнаруживаются признаки окислительных повреждений ДНК [24].

В ряде исследований установлена связь между выполнением упражнений на выносливость и развитием остеопении [25]. В частности, спортсмены, которые употребляют большое количество гипотонической жидкости во время и после тренировок, склонны к гипонатриемии. Ее развитию способствует постоянная секреция вазопрессина. Костная ткань предположительно служит природным буфером для существенных изменений концентрации натрия в плазме. Результаты исследования показали, что у выносливых спортсменов как до, так и после тренировки уровни натрия в плазме были в пределах нормы. Правда, после тренировки абсолютный уровень натрия был ниже, чем до тренировки. Изменение уровня натрия до и после тренировки напрямую связано с изменением минерального состава кости. На основании полученных результатов был сделан вывод, что вазопрессин может быть связан с остеопенией непосредственно через воздействие на остеокласты и косвенно через развитие гипонатриемии, что способствует выведению натрия из остеоцитов [25].

У пациентов с хронической гипонатриемией имеет место повышенная заболеваемость остеопорозом. Кроме того, установлена

Рецепторы к вазопрессину экспрессируются во многих клетках и тканях организма человека. Очевидно, что вазопрессин не только характеризуется классическим – антидиуретическим и вазопрессорным – действием, но и обладает другими не менее важными физиологическими эффектами



связь гипонатриемии с падениями и переломами у пожилых пациентов. Так, у 9,1% пациентов, наблюдаемых в клинике экстренной медицинской помощи, отмечались гипонатриемические переломы костей [26].

### Метаболический синдром

Метаболический синдром – комплекс гормонально-метаболических нарушений, определяемый наличием тесно связанных компонентов, таких как ожирение, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, провоспалительные и протромботические факторы, дислипидемия (прежде всего повышение уровня триглицеридов и липопротеинов, содержащих аполипопротеин В, и снижение уровня липопротеинов высокой плотности, неалкогольная жировая болезнь печени, синдром апноэ сна. Метаболический синдром достоверно повышает риск сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Традиционные факторы риска метаболического синдрома хорошо известны. Тем не менее дискуссия, это точно определенный синдром или маркер многочисленных факторов риска сахарного диабета и ишемической болезни сердца, продолжается до сих пор. Биомаркерами метаболического синдрома являются инсулинорезистентность, лептин, изменения обмена эпинефрина и норэпинефрина, повышение уровня липопротеинов низкой плотности, мочевой кислоты, С-реактивного белка, ингибитора 1 активатора плазминогена и альдостерона [27].

Бытует мнение, что генетические, экологические и гормональные факторы, психологический стресс, нарушение регуляции гипоталамо-гипофизарной системы, дисфункция вегетативной нервной системы занимают далеко не последнее место в патогенезе метаболического синдрома [28].

Физиологические эффекты вазопрессина – вазоконстрикция, агрегация тромбоцитов, стимуляция гликогенолиза в печени,

воздействие на липиды, регулирование секреции АКТГ в гипофизе и метаболизма инсулина и глюкагона – не исключают возможность его участия в развитии метаболического синдрома [27, 28].

Психологический стресс может быть этиологическим фактором метаболического синдрома. Как правило, КТРГ и вазопрессин, влияя на гипофиз, активируют секрецию АКТГ. Эффекты вазопрессина на секрецию АКТГ опосредованы V1B-рецепторами. В свою очередь повышение плазменного уровня АКТГ сопряжено с увеличением стимуляции коры надпочечников и повышением уровня кортизола в сыворотке крови, что приводит к ожирению, инсулинорезистентности и гипергликемии. АКТГ, стимулированный выбросом вазопрессина, не реагирует по механизмам отрицательной обратной связи на уровень плазменного кортизола в отличие от секреции АКТГ, индуцированной КТРГ. Кроме того, вазопрессин способен непосредственно участвовать в синтезе и секреции кортизола за счет V1A-рецепторов коры надпочечников [29].

Сложно точно измерить плазменный уровень вазопрессина из-за короткого периода полураспада (24 минуты), быстрого выведения из плазмы, а также адгезии к тромбоцитам. Копептин является суррогатным маркером вазопрессина, и его уровень коррелирует с уровнем вазопрессина в плазме крови. Измерить плазменный уровень копеptина легко, поскольку его молекула достаточно стабильна, имеет длительный период полувыведения и не прикрепляется к тромбоцитам.

U. Saleem и соавт. (2009) отметили повышенный уровень копеptина у пациентов с метаболическим синдромом [27]. Пациенты с самым высоким уровнем копеptина (третий или четвертый квартиль плазменных референсных значений) в 70–100% имели шансы приобрести метаболический синдром по сравнению

с теми, у кого уровень копеptина находился в нижнем квартиле референсных значений. С увеличением числа компонентов метаболического синдрома плазменный уровень копеptина неуклонно возрастал. Более высокий плазменный уровень копеptина также продемонстрировал наличие достоверной положительной связи с более высоким уровнем триглицеридов и более низким уровнем липопротеинов высокой плотности и наличие достоверной отрицательной связи со степенью физической активности [27].

В исследовании, проведенном в Швеции в 1991–1994 гг., участвовали 2064 пациента. Период наблюдения составил 15,8 года [29]. По мнению авторов, уровень копеptина в начале исследования служил важным прогностическим фактором в отношении риска развития абдоминального ожирения и сахарного диабета 2 типа – в течение всего периода наблюдения [29]. Исходный уровень копеptина также позволил спрогнозировать риск развития сахарного диабета у пациентов без исходных нарушений метаболизма глюкозы. Таким образом, тест с копеptином может быть использован в качестве теста-скрининга для выявления лиц с высокой степенью риска сахарного диабета, даже если у них исходно имелась нормогликемия. Выявлено также, что связь между базальным уровнем копеptина и риском сахарного диабета не зависела от степени ожирения. Уровень копеptина исходно был связан с выраженностью микроальбуминурии при долгосрочном наблюдении, что зависело от исходных компонентов метаболического синдрома. В эксперименте у крыс хроническая инфузия десмопрессина приводила к увеличению протеинурии, а блокада эффектов вазопрессина снижала степень выраженности протеинурии и улучшала функцию почек [29].

### Сахарный диабет

Рецепторы к вазопрессину представлены в поджелудочной же-

урология



лезе и печени: V1A-рецепторы обнаружены в гепатоцитах, а V1B-рецепторы – как в альфа-, так и бета-клетках островков Ларгенганса поджелудочной железы. В печени вазопрессин усиливает гликолиз, что сопровождается повышением уровня глюкозы крови (глюкагоноподобный эффект). Данный эффект вазопрессина можно наблюдать, даже если рецепторы к глюкагону заблокированы (хотя рецепторы к глюкагону и вазопрессину в печени разные).

Инфузия вазопрессина вызывает достоверное и существенное повышение плазменного уровня глюкозы у лиц с нормогликемией, что доказано в клинико-экспериментальных исследованиях.

В эксперименте у мышей, нокаутированных по генам V1A- и V1B-рецепторов, нарушался метаболизм глюкозы и повышался катаболизм жирных кислот, что могло свидетельствовать о роли вазопрессина при метаболических заболеваниях [8].

У пациентов с мутацией гена AVPR1A, кодирующего экспрессию V1A-рецептора к вазопрессину, частота гипергликемии натошак в частности и сахарного диабета в целом выше, чем у лиц, не имеющих мутации указанного гена [30].

R. Roussel и соавт. (2011) установили обратную зависимость между потреблением жидкости и риском гипергликемии в течение девяти лет наблюдения. У пациентов, употреблявших более одного литра жидкости в сутки, риск сахарного диабета был на 27% ниже, чем у тех, кто выпивал

менее 500 мл жидкости. Авторы сделали вывод, что при приеме небольшого количества жидкости риск сахарного диабета возрастает. Причем он ассоциируется с более высоким уровнем вазопрессина в плазме крови [31]. У пациентов с сахарным диабетом 1 типа наблюдается избирательное истощение бета-клеток поджелудочной железы, которое характеризуется нарушениями секреции инсулина при относительно сохранной секреции глюкагона альфа-клетками. Эффекты инсулина и глюкагона являются антагонистическими, но секреция инсулина вызывает ингибирование секреции глюкагона. Таким образом, у пациентов с сахарным диабетом 1 типа секреция глюкагона значительно увеличивается, что дает дополнительный гипергликемический эффект. При сахарном диабете 1 типа даже физиологические уровни вазопрессина способны вызывать значительное увеличение уровня глюкозы в крови, стимулируя секрецию глюкагона, усиливающего синтез глюкозы в печени (глюконеогенез) [32]. В отличие от интактной группы контроля у крыс со стрептозотцин-индуцированным сахарным диабетом инфузия вазопрессина способствовала повышению в два раза секреции глюкагона. Более того, у крыс с лабораторной моделью сахарного диабета базальный уровень вазопрессина был выше. Таким образом, поджелудочная железа диабетических крыс более чувствительна к вазопрессину с точки зрения его влияния на секрецию глю-

кагона. Полученные результаты показали, что более низкие уровни вазопрессина способствуют повышению секреции глюкагона, а более высокие – увеличению секреции инсулина. На основании этого можно сделать вывод, что альфа-клетки поджелудочной железы более чувствительны к эффектам вазопрессина, чем бета-клетки. При базальных уровнях изучаемых гормонов вазопрессин в большей степени влияет на секрецию глюкагона, чем на секрецию инсулина. Не исключено, что в ближайшее время антагонисты V1B-рецепторов к вазопрессину, способные ингибировать секрецию глюкагона, будут рассматривать как препараты для лечения сахарного диабета [32].

У крыс с сахарным диабетом выявлена гипертрофия супраоптического и паравентрикулярного ядра гипоталамуса (место непосредственного синтеза вазопрессина). Это позволило некоторым исследователям высказать предположение, что при сахарном диабете возможна гиперактивность нейронов данной зоны, секретирующих вазопрессин [33]. Кроме того, концентрация вазопрессина в тканях поджелудочной железы человека и крыс значительно превосходит его концентрацию в сыворотке крови. При этом вазопрессин находится в периваскулярном пространстве поджелудочной железы, а не в островковых или ацинарных клетках. Вполне вероятно, что поджелудочная железа может независимо от гипофиза секретировать вазопрессин как

Таблица 2. Локализация рецепторов к вазопрессину, которые влияют на уровень глюкозы в крови

Органы и ткани	Тип рецепторов к вазопрессину	Физиологический эффект
Гепатоциты	V1A	Гликолиз
Бета-клетки поджелудочной железы	V1B	Секреция инсулина
Альфа-клетки поджелудочной железы	V1B	Секреция глюкагона
Гипофиз	V1B	Секреция АКТГ, повышение уровня глюкокортикоидов
Кора надпочечников	V1A	Секреция глюкокортикоидов





локальный гормон, необходимый ей для синтеза глюкагона [32, 33]. У пациентов с ожирением при инфузии КТРГ и вазопрессина отмечается гиперактивный ответ гипофиза в виде резко повышенного выброса в кровь АКТГ. Как следствие – более высокий уровень кортизола в крови и гипергликемия. Это говорит о том, что вазопрессин может воздействовать на механизмы гипергликемии за счет влияния на островковые клетки поджелудочной железы, а также на V1B-рецепторы в гипофизе [27]. Локализация рецепторов к вазопрессину, влияющих на уровень глюкозы в крови, представлены в табл. 2 [4].

### Липидный обмен

Влияние вазопрессина на липидный обмен обусловлено несколькими механизмами.

С одной стороны, вазопрессин стимулирует симпатическую нервную систему, активно участвующую в метаболизме жиров [34]. На фоне симпатической гиперактивности закономерно повышается секреция эпинефрина надпочечниками, что сопровождается активацией метаболизма триглицеридов в жировой ткани. Периферические нервные терминали, как и кровеносные сосуды, необходимы для функционирования клеток жировой ткани. В ряде исследований показано, что любое нарушение функции этих структур влияет на липидный обмен.

Так, при введении адреналина и норадреналина повышается уровень свободных жирных кислот, побочным продуктом метаболизма которых и являются триглицериды [35]. В опытах на крысах зафиксирован антилипидный (липоаккумулирующий) эффект вазопрессина, опосредованный V1A-рецепторами и обусловленный способностью вазопрессина ингибировать тканевые липазы, что приводит к нарушению распада триглицеридов, усилению липолиза и повышению сывороточных уровней глицерина и кетоновых тел.

Кроме того, вазопрессин ингибирует эффекты изопротеренола. При введении изопротеренола V1A-вазопрессин-дефицитным мышам липолиз в бурой жировой ткани усиливался в три раза [35]. Как известно, стимуляция метаболизма липидов в бурой жировой ткани повышает температуру тела. После введения вазопрессина лабораторным животным температура тела снижалась за счет ингибирования метаболизма липидов. Даже у крыс с поражением переднего отдела гипоталамуса введение вазопрессина вызывало аналогичный эффект [36].

С другой стороны, периферические механизмы регуляции обмена жиров вазопрессин осуществляет посредством регуляции метаболизма инсулина, глюкагона, глюোকортикоидов и эпинефрина. Вазопрессин также ингибирует тканевую липазу и активно влияет на уровень глюкозы крови – основного субстрата для сжигания жиров [8]. Инсулин является самым мощным липоаккумулирующим гормоном. Инсулинотерапия сахарного диабета закономерно приводит к ожирению за счет ингибирования метаболизма жиров, поскольку инсулин снижает концентрацию цАМФ в клетках [36]. Сигнальными молекулами для инсулина являются киназа Akt и p70S6-киназа, нарушения функции которых на фоне мутаций V1A-рецепторов к вазопрессину чреват инсулинорезистентностью. Кроме того, вазопрессин стимулирует гликогенолиз в печени за счет стимуляции секреции глюкагона и адреналина. В итоге увеличивается уровень глюкозы крови. У мышей, дефицитарных по V1B-рецепторам к вазопрессину, происходит стимуляция липогенеза за счет увеличения чувствительности к инсулину [37].

### Артериальная гипертензия

Тесное взаимодействие симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и вазопрессина способствует повышению сис-

темного артериального давления. Однако в физиологических условиях от вазопрессина не зависит поддержание уровня артериального давления, хотя дефицит вазопрессина приводит к мощному расширению сосудов при септическом шоке [38, 39].

Представители негроидной расы характеризуются более высоким уровнем вазопрессина и более высоким уровнем артериального давления. Диурез у лиц негроидной расы ниже, а концентрация мочи выше, особенно в дневное время, чем у представителей европеоидной расы.

Как показали результаты исследований, даже когда артериальное давление в пределах нормы, пульсовое давление выше у лиц негроидной расы. Выявлена достоверная связь между высокой концентрацией мочи и уровнем пульсового давления у чернокожих мужчин. Чернокожие мужчины и женщины сравнимы друг с другом по объему мочи и концентрационной способности почек. Однако в отличие от женщин мужчины лучше удерживают солевой состав и концентрацию мочи [40].

У здоровых людей, которые употребляют меньше жидкости, натрий из организма выводится медленнее, чем у тех, кто принимает больше жидкости [41]. Выявлена связь между скоростью потока мочи и скоростью экскреции натрия с мочой у здоровых людей. Так, выведение натрия с мочой не зависело от скорости потока мочи до тех пор, пока поток мочи превышал 1 л. Как только поток мочи становился менее 1 л, экскреция натрия уменьшалась. Это говорит о том, что более высокий уровень вазопрессина необходим для адекватной абсорбции натрия в почках. Натрий абсорбируется, только когда уровень вазопрессина достигает определенного порогового значения.

Более высокий уровень вазопрессина у представителей негроидной расы в отличие от представителей европеоидной расы

урология



может быть связан с установкой гипоталамической системы осмостата на более низкие уровни сывороточной осмоляльности. Более высокий уровень вазопрессина у чернокожих помогает им выживать в неблагоприятных условиях засух, дефицита воды и голода. Подобная адаптация позволяет снизить экскрецию натрия. Очевидно, поэтому ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента не так эффективны у чернокожих пациентов с артериальной гипертензией, как у европейцев [40].

Вазопрессин также может влиять на повышение чувствительности к солям при хронических заболеваниях почек. Высокий уровень вазопрессина вызывает активацию прегломерулярных рецепторов типа V1A и V2 в почках [42]. Кроме того, при уровне вазопрессина в крови, более высоком, чем требуется для поддержания антидиуретического ответа, может иметь место сокращение гладких мышц, опосредованное V1A-рецепторами. Тем не менее такая реакция быстро нивелируется неповрежденной вегетативной нервной системой и интактными сердечно-сосудистыми рефлексам, вызывающими активацию блуждающего нерва и брадикардию.

При нарушении вегетативной нервной системы после острой инфузии вазопрессина значительно повышается уровень среднего артериального давления. Результаты клинических исследований показали, что для увеличения этого уровня на 10 мм рт. ст. пациентам с вегетативными нарушениями (по сравнению со здоровыми лицами) необходима в 1000 раз более высокая концентрация вазопрессина. Эти данные свидетельствуют о том, что более высокий уровень вазопрессина способен существенно влиять на сердечно-сосудистую систему при первичной артериальной гипертензии и одновременном нарушении функции вегетативной нервной системы [43, 44].

### Хроническая болезнь почек

Традиционные факторы риска прогрессирования хронической болезни почек, такие как сахарный диабет, артериальная гипертензия и альбуминурия, хорошо известны. Тем не менее данные ряда исследований позволяют предположить, что при увеличении уровня вазопрессина ухудшается клиническое течение хронической болезни почек. Как известно, количество употребляемой воды и уровень вазопрессина находятся в обратной зависимости. Низкий 24-часовой объем мочи и недостаточное потребление воды коррелируют с ухудшением течения хронической болезни почек и связаны с высокими уровнями вазопрессина. Повышение мочевого осмотического давления обусловлено не только прогрессированием хронической почечной недостаточности, но и началом хронического гемодиализа в течение 72 месяцев после ее формирования [45].

В экспериментах показано, что непрерывное введение десмопрессина ухудшает течение альбуминурии и хронической болезни почек, а селективная блокада V2-рецепторов к вазопрессину оказывает противоположный эффект. Кроме того, повышенные уровни копептина – суррогатного маркера вазопрессина – связаны с альбуминурией и уменьшением скорости клубочковой фильтрации у больных после трансплантации почки [46]. Таким образом, стимуляция V2-рецепторов к вазопрессину ассоциируется с ухудшением функции почек.

Алкоголь и табак по-разному влияют на скорость клубочковой фильтрации: алкоголь блокирует V2-рецепторы, а табак стимулирует их [47, 48].

Вазопрессин также способен ухудшить течение хронической болезни почек за счет стимуляции РААС посредством V2-рецепторов. Данный эффект десмопрессина может быть заблокирован ингибитором ангиотензинпревращающего фермента. Увеличение активности РААС

вызывает сужение эфферентных артериол клубочков, что чревато развитием гиперфльтрации и гломерулопатии с протеинурией [49, 50]. Такой неблагоприятный эффект в большей степени актуален для лиц с высоким потреблением белка, мужчин и представителей негроидной расы [51, 52].

### Хроническое воспаление

Воспалительные состояния, такие как пневмония, энцефалит, малярия и респираторный дистресс-синдром у взрослых, обусловлены повышенным образованием воспалительных цитокинов (интерлейкинов 1 и 6), которые, как стало известно, связаны с вазопрессинем [53]. Интерлейкин 6 стимулирует вазопрессин-секретирующие нейроны, что способствует повышению плазменного уровня вазопрессина и потенциально развитию гипонатриемии, хотя механизм остается неясным. Тем не менее существует предположение, что интерлейкин 6 диффундирует через гематоэнцефалический барьер или активно секретируется мозговыми перницидами [54].

С одной стороны, вазопрессин предположительно оказывает иммуномодулирующее действие, которое наиболее активно проявляется в легких и состоит в способности вазопрессина снижать тканевую концентрацию интерлейкина 6 [55]. Противовоспалительные эффекты вазопрессина могут быть опосредованы через его участие в регуляции секреции АКТИГ, который стимулирует кору надпочечников и выбрасывает в кровь подавляющие воспаление кортикостероиды. Нарушения этих взаимоотношений чреваты хроническим субклиническим воспалением. Подобный механизм, в частности, описан у пациентов с ревматоидным артритом, протекающим на фоне низкого уровня кортизола в крови. С другой стороны, вазопрессин является и провоспалительным пептидом, который может стимулировать,



например, избыточную секрецию углубляющего воспаление пролактина [56].

### Социальное поведение

Вазопрессин может играть существенную роль в регуляции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы в ответ на психологический стресс.

Вазопрессин вместе с окситоцином влияет на психологические и когнитивные функции: эндогенный вазопрессин усиливает тревогу, а эндогенный окситоцин оказывает анксиолитическое действие [57]. Таким образом, с этими нейропептидами связаны разные психологические реакции. Баланс между ними определяет социальные и эмоциональные реакции. Нарушение баланса описано при депрессии, тревоге, шизофрении, аутизме, расстройствах личности и обсессивно-компульсивном расстройстве [57]. У пациентов, страдающих этими заболеваниями, уровни вазопрессина в плазме и паравентрикулярном ядре гипоталамуса значительно повышены.

В эксперименте при введении инъекций гипертонического раствора наблюдались симптомы паники. Поэтому высказано предположение, что вазопрессин способен индуцировать панические симптомы [58].

Во время острого приступа шизофрении плазменный уровень вазопрессина повышается, а нейролептики (галоперидол) снижают его, что ассоциируется с улучшением контроля психиатрических симптомов. Фенциклидин может вызвать серьезные симптомы шизофрении из-за повышения уровня вазопрессина в плазме, а также изменения церебральной экспрессии и распределения рецепторов к вазопрессину.

При аутизме нередко выявляются мутации гена V1A-рецептора к вазопрессину, что повышает вероятность возможного участия вазопрессина в нарушениях социального поведения при аутизме [59].

Внутри мозговые инъекции вазопрессина у животных вызвали агрессивное поведение и повышенную тревожность. Микроинъекция антагониста V1A-рецептора, отвечающего за выражение повышенной тревожности к вазопрессину, снижала беспокойство у крыс. Эксперименты показали, что на фоне блокады V1A-рецептора ухудшается память. У самцов грызунов вазопрессин отвечает за предпочтения партнеров и отеческую заботу после спаривания, а антагонисты вазопрессинорецепторов кардинально изменяют это поведение [60].

### Когнитивная функция

Когнитивные функции могут зависеть от степени гидратации и дегидратации мозговой ткани [61]. Обезвоживание мозга способно привести к серьезным нарушениям и смерти. Но даже умеренное обезвоживание и потеря 1–2% массы тела может вызвать сбой когнитивной функции [62]. Пожилые пациенты с сахарным диабетом и дети в большей степени склонны к обезвоживанию. Можно предположить у них возникновение поведенческих проблем из-за обезвоживания. Умеренное обезвоживание может произойти в процессе ежедневной деятельности и быть связано с ухудшением когнитивных функций, зрительной бдительности, ростом напряженности, тревоги и усталости [63].

Имеются данные о возможной связи вазопрессина с головной болью [64, 65].

### Клеточная пролиферация

Влияние вазопрессина на пролиферацию и рост клеток обусловлено способностью через V1A-рецепторы непосредственно стимулировать синтез белка и клеточных факторов роста [65]. Такие эффекты вазопрессина описаны в отношении эпителия кишечника, почек и некоторых клеток и тканей [67–69].

Между тем установлено, что опухолевые клетки также со-

Вазопрессин может регулировать процессы старения в результате взаимодействия с трансмембранным белком KLOTNO, определяющим продолжительность жизни. KLOTNO широко экспрессируется в организме и выступает в качестве гормона, но в основном влияет на почки и центральную нервную систему

держат рецепторы к вазопрессину. Например, клетки мелко-клеточного рака легкого имеют V1A-рецепторы и секретируют нейропептиды [70].

Вазопрессин играет определенную роль в регенерации органов, в частности печени, а также в образцах неонатальных кардиомиоцитов мыши [8].

### Биологическое старение

Вазопрессин может регулировать процессы старения в результате взаимодействия с трансмембранным белком KLOTNO, который широко экспрессируется в организме и выступает в качестве гормона, но в основном влияет на почки и центральную нервную систему. Этот белок является основным фактором, определяющим продолжительность жизни [71]. Он циркулирует в крови и связывается с рецепторами в различных клетках, повышая их устойчивость к окислительному стрессу, ускоряющему процесс старения. Связывание KLOTNO с рецепторами подавляет внутриклеточный каскад инсулина, что также повышает устойчивость к окислительному стрессу.

Лабораторные крысы с дефицитом белка KLOTNO имеют меньшую продолжительность жизни, преждевременно стареют и умирают менее чем за пять месяцев [71]. Помимо этих эффектов дефицит белка KLOTNO вызывает мышечную дистрофию, остеопению, сосудистую кальцифика-





цию, потерю слуха, другие возрастные расстройства [71, 72]. Согласно последним данным, плотность белка KLOTНО существенно снижена у обезвоженных мышей. Вследствие обезвоживания повышаются осмолярность, плазменный уровень вазопрессина, альдостерона и 1,25(OH)D. Таким образом, вазопрессин способствует снижению плотности белка KLOTНО. Пожилые пациенты с сахарным диабетом склонны к обезвоживанию и могут подвергаться повышенному риску повреждения почек, ускоренного старения и ранней смерти, возможно в связи со вторичным повышением уровня вазопрессина и его влиянием на белок KLOTНО – маркер продолжительности жизни [73–75].

### Заключение

Согласно общепринятому мнению, вазопрессин характеризуется двумя важнейшими классическими физиологическими эффектами – антидиуретическим и вазопрессорным. Однако рецепторы к вазопрессину представлены во многих органах и системах человеческого организма. Это позволяет говорить о том, что физиологические эффекты данного гормона намного шире, чем можно предположить. Результаты клинико-экспериментальных исследований, которые легли в основу этой статьи, показывают, как мало известно об этом уникальном гормоне, который принимает активное участие в регуляции многих биологических функций в организме челове-

ка и обладает широким спектром неклассических физиологических эффектов. Среди них регуляция гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, костного метаболизма, углеводного и липидного обменов, системы гемостаза, эндотелиальной функции, механизмов стресса, хронического воспаления, инфекции и клеточной пролиферации, а также участие в механизмах регуляции боли, мнимо-когнитивной функции, обеспечения социального поведения, реализации механизмов клеточного и системного старения. Вполне возможно, что очень скоро многие из этих неклассических физиологических эффектов вазопрессина найдут практическое применение в клинической медицине. 🌐

### Литература

1. Caldwell H.K., Young W.S. III Oxytocin and vasopressin: genetics and behavioral implications // Handbook of neurochemistry and molecular neurobiology neuroactive proteins and peptides / A Lajtha, R. Lim. Berlin: Springer, 2006. P. 573–607.
2. Эндокринология / под ред. Н. Лавина. М.: Практика, 1999.
3. Ring R.H. The central vasopressinergic system: examining the opportunities for psychiatric drug development // Curr. Pharm. Des. 2005. Vol. 11. № 2. P. 205–225.
4. Mavani G.P., DeVita M.V., Michelis M.F. A review of the nonpressor and nonantidiuretic actions of the hormone vasopressin // Front. Med. (Lausanne). 2015. Vol. 2. ID 19.
5. Hammock E.A. Developmental perspectives on oxytocin and vasopressin. Neuropsychopharmacology. 2015. Vol. 40. № 1. P. 24–42.
6. Bichet D.G. Central vasopressin: dendritic and axonal secretion and renal actions // Clin. Kidney J. 2014. Vol. 7. № 3. P. 242–247.
7. Knepper M.A., Kwon T.H., Nielsen S. Molecular physiology of water balance // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 372. № 14. P. 1349–1358.
8. Koshimizu T.A., Nakamura K., Egashira N. et al. Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems // Physiol. Rev. 2012. Vol. 92. № 4. P. 1813–1864.
9. Guillon G., Grazzini E., Andrez M. et al. Vasopressin: a potent autocrine/paracrine regulator of mammal adrenal functions // Endocr. Res. 1998. Vol. 24. № 3–4. P. 703–710.
10. Gallo-Payet N., Guillon G. Regulation of adrenocortical function by vasopressin // Horm. Metab. Res. 1998. Vol. 30. № 6–7. P. 360–367.
11. Horiba N., Suda T., Aiba M. et al. Lysine vasopressin stimulation of cortisol secretion in patients with adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 80. № 8. P. 2336–2341.
12. Weibel E.R., Palade G.E. New cytoplasmic components in arterial endothelia // J. Cell Biol. 1964. Vol. 23. P. 101–112.
13. Franchini M. The use of desmopressin as a hemostatic agent: a concise review // Am. J. Hematol. 2007. Vol. 82. № 8. P. 731–735.
14. Kaufmann J.E., Oksche A., Wollheim C.B. et al. Vasopressin-induced von Willebrand factor secretion from endothelial cells involves V2 receptors and cAMP // J. Clin. Invest. 2000. Vol. 106. № 1. P. 107–116.
15. Chassin C., Tourneur E., Bens M., Vandewalle A. A role for collecting duct epithelial cells in renal antibacterial defences // Cell. Microbiol. 2011. Vol. 13. № 8. P. 1107–1113.
16. Chassin C., Hornef M.W., Bens M. et al. Hormonal control of the renal immune response and antibacterial host defense by arginine vasopressin // J. Exp. Med. 2007. Vol. 204. № 12. P. 2837–2852.
17. Luttinger D., Hernandez D.E., Nemeroff C.B., Prange A.J. Jr. Peptides and nociception // Int. Rev. Neurobiol. 1984. Vol. 25. P. 185–241.
18. Bodnar R.J., Wallace M.M., Kordower J.H. et al. Modulation of nociceptive thresholds by vasopressin in the Brattleboro and normal rat // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1982. Vol. 394. P. 735–739.
19. Ahn D.K., Kim K.H., Ju J.S. et al. Microinjection of arginine vasopressin into the central nucleus of amygdala suppressed nociceptive jaw opening reflex in freely moving rats // Brain Res. Bull. 2001. Vol. 55. № 1. P. 117–121.
20. Watkins L.R., Suberg S.N., Thurston C.L., Culhane E.S. Role of spinal cord neuropeptides in pain sensitivity and analgesia: thyrotropin releasing hormone and vasopressin // Brain Res. 1986. Vol. 362. № 2. P. 308–317.



21. Yang J., Lu L., Wang H.C. et al. Effect of intranasal arginine vasopressin on human headache // *Peptides*. 2012. Vol. 38. № 1. P. 100–104.
22. Tamma R., Sun L., Cuscito C. et al. Regulation of bone remodeling by vasopressin explains the bone loss in hyponatremia // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013. Vol. 110. № 46. P. 18644–18649.
23. Sejling A., Pedersen-Bjergaard U., Eiken P. Syndrome of inappropriate ADH secretion and severe osteoporosis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. № 12. P. 4306–4310.
24. Barsony J., Sugimura Y., Verbalis J.G. Osteoclast response to low extracellular sodium and the mechanism of hyponatremia-induced bone-loss // *J. Biol. Chem.* 2011. Vol. 286. № 12. P. 10864–10875.
25. Hew-Butler T., Stuempfle K.J., Hoffman M.D. Bone: an acute buffer of plasma sodium during exhaustive exercise? // *Horm. Metab. Res.* 2013. Vol. 45. № 10. P. 697–700.
26. Sandhu H.S., Gilles E., DeVita M.V. et al. Hyponatremia associated with large-bone fracture in elderly patients // *Int. Urol. Nephrol.* 2009. Vol. 41. № 3. P. 733–737.
27. Saleem U., Khaleghi M., Morgenthaler N.G. et al. Plasma carboxy-terminal provasopressin (copeptin): a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 94. № 7. P. 2558–2264.
28. Pasquali R., Gagliardi L., Vicenati V. et al. ACTH and cortisol response to combined corticotropin releasing hormone-arginine vasopressin stimulation in obese males and its relationship to body weight, fat distribution and parameters of the metabolic syndrome // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1999. Vol. 23. № 4. P. 419–424.
29. Enhörning S., Wang T.J., Nilsson P.M. et al. Plasma copeptin and the risk of diabetes mellitus // *Circulation*. 2010. Vol. 121. № 19. P. 2102–2108.
30. Enhörning S., Leosdottir M., Wallström P. et al. Relation between human vasopressin 1a gene variance, fat intake, and diabetes // *Am. J. Clin. Nutr.* 2009. Vol. 89. № 1. P. 400–406.
31. Roussel R., Fezeu L., Bouby N. et al. Low water intake and risk for new-onset hyperglycemia // *Diabetes Care*. 2011. Vol. 34. № 12. P. 2551–2554.
32. Yibchok-anun S., Abu-Basha E.A., Yao C.Y. et al. The role of arginine vasopressin in diabetes-associated increase in glucagon secretion // *Regul. Pept.* 2004. Vol. 122. № 3. P. 157–162.
33. Dheen S.T., Tay S.S., Wong W.C. Arginine vasopressin- and oxytocin-like immunoreactive neurons in the hypothalamic paraventricular and supraoptic nuclei of streptozotocin-induced diabetic rats // *Arch. Histol. Cytol.* 1994. Vol. 57. № 5. P. 461–472.
34. Havel R.J., Goldfiel A. The role of the sympathetic nervous system in the metabolism of free fatty acids // *J. Lipid. Res.* 1959. Vol. 1. № 1. P. 102–108.
35. Hiroyama M., Aoyagi T., Fujiwara Y. et al. Hypermetabolism of fat in V1a vasopressin receptor knockout mice // *Mol. Endocrinol.* 2007. Vol. 21. № 1. P. 247–258.
36. Okuno A., Yamamoto M., Itoh S. Lowering of the body temperature induced by vasopressin // *Jpn. J. Physiol.* 1965. Vol. 15. № 4. P. 378–87.
37. Fujiwara Y., Hiroyama M., Sanbe A. et al. Insulin hypersensitivity in mice lacking the V1b vasopressin receptor // *J. Physiol.* 2007. Vol. 584. Pt. 1. P. 235–244.
38. Gavras H., Hatzinikolaou P., North W. et al. Interaction of the sympathetic nervous system with vasopressin and renin in the maintenance of blood pressure // *Hypertension*. 1982. Vol. 4. № 3. P. 400–405.
39. Landry D.W., Levin H.R., Gallant E.M. et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock // *Circulation*. 1997. Vol. 95. № 5. P. 1122–1125.
40. Bankir L., Perucca J., Weinberger M.H. Ethnic differences in urine concentration: possible relationship to blood pressure // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 2. № 2. P. 304–312.
41. Choukroun G., Schmitt F., Martinez F. et al. Low urine flow reduces the capacity to excrete a sodium load in humans // *Am. J. Physiol.* 1997. Vol. 273. № 5. Pt. 2. P. 1726–1733.
42. Nicco C., Wittner M., DiStefano A. et al. Chronic exposure to vasopressin upregulates ENaC and sodium transport in the rat renal collecting duct and lung // *Hypertension*. 2001. Vol. 38. № 5. P. 1143–1149.
43. Möhring J., Glänzer K., Maciel J.A. Jr. et al. Greatly enhanced pressor response to antidiuretic hormone in patients with impaired cardiovascular reflexes due to idiopathic orthostatic hypotension // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1980. Vol. 2. № 4. P. 367–376.
44. Gilotra N.A., Russell S.D. Arginine vasopressin as a target in the treatment of acute heart failure // *World J. Cardiol.* 2014. Vol. 6. № 12. P. 1252–1261.
45. Bankir L., Bouby N., Ritz E. Vasopressin: a novel target for the prevention and retardation of kidney disease? // *Nat. Rev. Nephrol.* 2013. Vol. 9. № 4. P. 223–239.
46. Nakajima A., Lu Y., Kawano H. et al. Association of arginine vasopressin surrogate marker urinary copeptin with severity of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) // *Clin. Exp. Nephrol.* 2015. [Epub. ahead of print].
47. Stack A.G., Murthy B.V. Cigarette use and cardiovascular risk in chronic kidney disease: an unappreciated modifiable lifestyle risk factor // *Semin. Dial.* 2010. Vol. 23. № 3. P. 298–305.
48. Schaeffner E., Ritz E. Alcohol and kidney damage: a Janus-faced relationship // *Kidney Int.* 2012. Vol. 81. № 9. P. 816–818.
49. Bardoux P., Martin H., Ahloulay M. et al. Vasopressin contributes to hyperfiltration, albuminuria, and renal hypertrophy in diabetes mellitus: study in vasopressin-deficient Brattleboro rats // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 1999. Vol. 96. № 18. P. 10397–10402.
50. Bardoux P., Bruneval P., Heudes D. et al. Diabetes-induced albuminuria: role of antidiuretic hormone as revealed by chronic V2 receptor antagonism in rats // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. Vol. 18. № 9. P. 1755–1763.
51. Torres V.E. Vasopressin in chronic kidney disease: an elephant in the room? // *Kidney Int.* 2009. Vol. 76. № 9. P. 925–928.
52. Bardoux P., Bichet D.G., Martin H. et al. Vasopressin increases urinary albumin excretion in rats and humans: involvement of V2 receptors and the rennin-angiotensin system // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. Vol. 18. № 3. P. 497–506.
53. Baker C., Richards L.J., Dayan C.M., Jessop D.S. Corticotropin-releasing hormone immunoreactivity



- in human T and B cells and macrophages: colocalization with arginine vasopressin // *J. Neuroendocrinol.* 2003. Vol. 15. № 11. P. 1070–1074.
54. Park S.J., Shin J.I. Inflammation and hyponatremia: an underrecognized condition? // *Korean J. Pediatr.* 2013. Vol. 56. № 12. P. 519–522.
55. Boyd J.H., Holmes C.L., Wang Y. et al. Vasopressin decreases sepsis-induced pulmonary inflammation through the V2R // *Resuscitation.* 2008. Vol. 79. № 2. P. 325–331.
56. Chikanza I.C., Grossman A.S. Hypothalamic-pituitary-mediated immunomodulation: arginine vasopressin is a neuroendocrine immune mediator // *Br. J. Rheumatol.* 1998. Vol. 37. № 2. P. 131–136.
57. Zelena D. Vasopressin in health and disease with a focus on affective disorders // *Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.* 2012. Vol. 12. № 4. P. 286–303.
58. Egashira N., Mishima K., Iwasaki K. et al. New topics in vasopressin receptors and approach to novel drugs: role of the vasopressin receptor in psychological and cognitive functions // *J. Pharmacol. Sci.* 2009. Vol. 109. № 1. P. 44–49.
59. Heinrichs M., von Dawans B., Domes G. Oxytocin, vasopressin, and human social behavior // *Front. Neuroendocrinol.* 2009. Vol. 30. № 4. P. 548–557.
60. Keverne E.B., Curley J.P. Vasopressin, oxytocin and social behavior // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2004. Vol. 14. № 6. P. 777–783.
61. Zhao X.Y., Wu C.F., Yang J. et al. Effect of arginine vasopressin on the cortex edema in the ischemic stroke of Mongolian gerbils // *Neuropeptides.* 2015. Vol. 51. P. 55–62.
62. Bichet D.G. Central vasopressin: dendritic and axonal secretion and renal actions // *Clin. Kidney J.* 2014. Vol. 7. № 3. P. 242–247.
63. Ganio M.S., Armstrong L.E., Casa D.J. et al. Mild dehydration impairs cognitive performance and mood of men // *Br. J. Nutr.* 2011. Vol. 106. № 10. P. 1535–1543.
64. Spigt M.G., Kuijper E.C., Schayck C.P. et al. Increasing the daily water intake for the prophylactic treatment of headache: a pilot trial // *Eur. J. Neurol.* 2005. Vol. 12. № 9. P. 715–718.
65. Wilson M.G., Morley J.E. Impaired cognitive function and mental performance in mild dehydration // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2003. Vol. 57. Suppl. 2. P. S24–29.
66. Thibonnier M., Plesnicher C.L., Berrada K., Berti-Mattera L. Role of the human V1 vasopressin receptor COOH terminus in internalization and mitogenic signal transduction // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 281. № 1. P. E81–92.
67. Chiu T., Wu S.S., Santiskulvong C. et al. Vasopressin-mediated mitogenic signaling in intestinal epithelial cells // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2002. Vol. 282. № 3. P. C434–450.
68. Ghosh P.M., Mikhailova M., Bedolla R., Kreisberg J.I. Arginine vasopressin stimulates mesangial cell proliferation by activating the epidermal growth factor receptor // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2001. Vol. 280. № 6. P. 972–979.
69. Tahara A., Tsukada J., Tomura Y. et al. Vasopressin increases type IV collagen production through the induction of transforming growth factor-beta secretion in rat mesangial cells // *Pharmacol. Res.* 2008. Vol. 57. № 2. P. 142–150.
70. MacKinnon A.C., Tufail-Hanif U., Wheatley M. et al. Targeting V1A-vasopressin receptors with [Arg6, D-Trp7, 9, NmePhe8]-substance P (6-11) identifies a strategy to develop novel anti-cancer therapies // *Br. J. Pharmacol.* 2009. Vol. 156. № 1. P. 36–47.
71. Kuro-o M. *Klotho* // *Pflügers Arch.* 2010. Vol. 459. № 2. P. 333–343.
72. Ohnishi M., Razzaque M.S. Dietary and genetic evidence for phosphate toxicity accelerating mammalian aging // *FASEB J.* 2010. Vol. 24. № 9. P. 3562–3571.
73. Tang C., Pathare G., Michael D. et al. Downregulation of *Klotho* expression by dehydration // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2011. Vol. 301. № 4. P. 745–750.
74. Xu Y., Sun Z. Molecular basis of *Klotho*: from gene to function in aging // *Endocr. Rev.* 2015. Vol. 36. № 2. P. 174–193.
75. Sopjani M., Rinnerthaler M., Kruja J. et al. Intracellular signaling of the aging suppressor protein *Klotho* // *Curr. Mol. Med.* 2015. Vol. 15. № 1. P. 27–37.

### Vasopressin: Non-Classic Effects and Role in Pathogenesis of Age-Associated Diseases

I.A. Tyuzikov<sup>1</sup>, S.Yu. Kalinchenko<sup>1,2</sup>, L.O. Vorslov<sup>2</sup>, Yu.A. Tishova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Clinic of Professor Kalinchenko (Moscow)

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia

Contact person: Igor Adamovich Tyuzikov, info@proandro.ru

According to the commonly held opinion, vasopressin (or antidiuretic hormone, ADH) mainly displays two important classic physiologic effects – antidiuretic and vasopressor effects. However, receptors for vasopressin are expressed in many organs and systems of the human body, thereby allowing to expect that its physiologic effects are much broader than currently believed. In our review we discuss little-known so-called non-classic effects of ADH, which evidence that vasopressin is somehow involved in regulating hypothalamic-pituitary-adrenal system, bone metabolism, carbohydrate and lipid turnover, hemostatic system, endothelial function, mechanisms of stress, chronic inflammation, infection and cellular proliferation as well as yet poorly investigated physiologic effects related to regulation of nociception, cognitive function, social behavior, and mechanisms underlying cellular and systems aging.

**Key words:** vasopressin (antidiuretic hormone), receptors, hemostasis, inflammation, infection, endothelial function, metabolic syndrome, diabetes mellitus, lipid turnover, pain, cognitive function, cellular proliferation, aging



# ВКЛЮЧИ ЗЕЛЕНый!



## для эффективной победы над симптомами\* гиперплазии предстательной железы:<sup>3</sup>

- Тамсулозин от Берлин-Хеми/А. Менарини
- Европейское качество по доступной цене!<sup>4</sup>
- Упаковки по 30 и 100 капсул = 30 или 100 дней непрерывной терапии
- 1 капсула в сутки



\* Лечение дисурических расстройств; 1. Wilt T.J. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(1):CD002081; 2. Распоряжение Правительства РФ от 19.12.2013 N 2427-р «Об установлении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2014 год»; 3. Инструкция по медицинскому применению препарата; 4. Государственный реестр предельных отпускных цен (дата обращения: 27.03.2015)

Профлосин®; МНН: тамсулозин; **Лекарственная форма:** капсулы кишечнорастворимые пролонгированного действия; **Показания к применению:** Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (лечение дисурических расстройств). Противопоказания: гиперчувствительность к тамсулозину или другим компонентам препарата; ортостатическая гипотензия (в т.ч. в анамнезе); тяжелая печеночная недостаточность. **Способ применения:** Внутрь, по 1 капсуле 1 раз в сутки после завтрака или первого приема пищи. Капсулу следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Капсулу нельзя делить на части или разламывать, так как это может повлиять на скорость высвобождения действующего вещества. Длительность применения не ограничена. **Побочное действие:** Возможные побочные эффекты при применении препарата приведены ниже по нисходящей частоте возникновения: часто (< 1/10, > 1/100), нечасто (< 1/100, > 1/1000), редко (< 1/1000, > 1/10000), очень редко (< 1/10000), включая отдельные сообщения. Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение; нечасто – головная боль; редко – обморочные состояния. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – тахикардия, ортостатическая гипотензия. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто – запор, диарея, тошнота, рвота. Нарушения со стороны репродуктивной системы: нечасто – нарушение эякуляции; очень редко – приапизм. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – сыпь, кожный зуд, крапивница; редко – ангионевротический отек. Прочие: в отдельных случаях – развитие синдрома атоичной радужки (синдром узкого зрачка) во время операции по удалению катаракты, астеня, ринит. Условие отпуска из аптек: по рецепту.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>  
Информация для специалистов здравоохранения. Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению от 15.11.13. RU\_PROF\_01\_2015\_V1\_Visual Утв. в печать 21.04.2015

# Простамол® Уно

extr. Serenoa repens

# 1

КАПСУЛА в день\*

# 2

ПОКАЗАНИЯ\*

- гиперплазия простаты
- хронический простатит\*\*

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ  
ТЕРАПИИ

**НЕ ОГРАНИЧЕНА\***



Одобрено  
Российским обществом  
урологов\*\*\*

**Патогенетическое  
действие\***

\* Инструкция по медицинскому применению препарата

\*\* Устранение дизурических симптомов при хроническом простатите

\*\*\* Письмо от председателя Российского общества урологов

Простамол® Уно; МНН Пальмы ползучей плодов экстракт; **Лекарственная форма:** капсулы; **Показания к применению:** Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (I и II стадии); Устранение дизурических симптомов (расстройство мочеиспускания, ночная поллакиурия, болевой синдром и др.) при хроническом простатите. **Противопоказания:** Индивидуальная непереносимость компонентов препарата. **Способ применения** Препарат Простамол® Уно применяют по 1 капсуле (320 мг) 1 раз в сутки в одно и тоже время, после еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Длительность курса лечения не ограничена по времени. Рекомендуемая продолжительность курса терапии – не менее трех месяцев. **Побочное действие:** Возможны аллергические реакции на компоненты препарата. В редких случаях - дискомфорт со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, изжога (при приеме натощак). Условие отпуска из аптек: без рецепта.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>  
Информация для специалистов здравоохранения. Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению от 16.06.14. RU\_Prost-02-Image утв. в печать 24.10.14



**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**