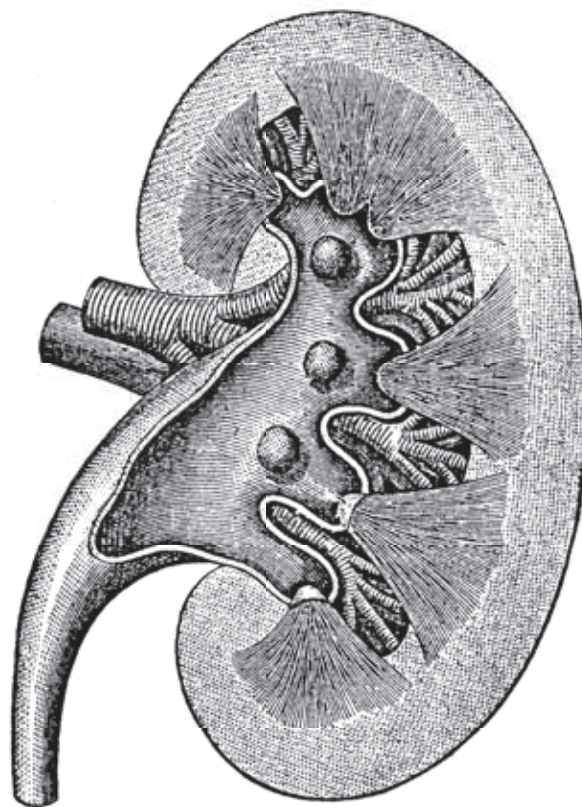
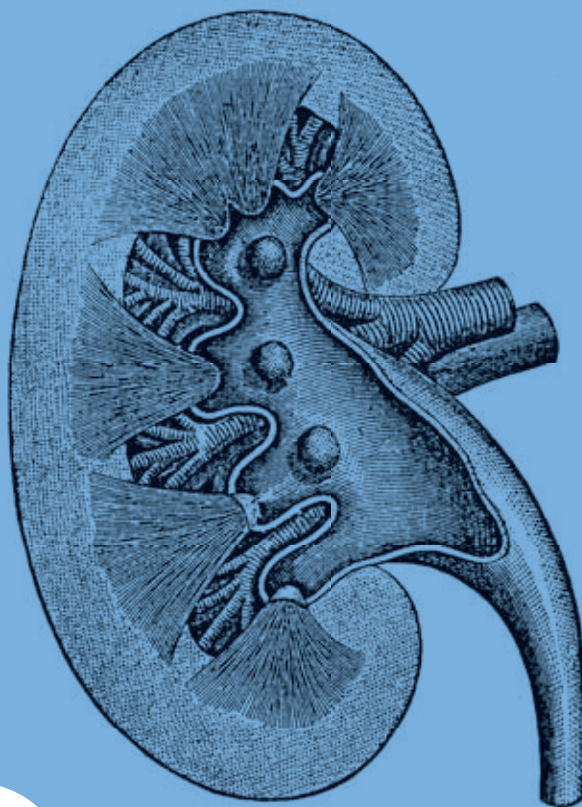


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

урология и нефрология №3-4, 2018



№

29

Анализ
«затраты – полезность»
эмпирической
антибактериальной
терапии острого
пиелонефрита

4

Современные
способы коррекции
преждевременной
эякуляции

26

Фитопрепараты
в лечении
хронического простатита
и эректильной
дисфункции

60



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

International Neuro-Urology Society

Общество специалистов нейроурологии и нарушений акта мочеиспускания

Российское общество урологов

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

Конференция с международным участием

«Вопросы нейроурологии»

30 ноября 2018 года

Москва, ул. Пречистенка, д. 16, Центральный дом ученых (большой зал)

Программа конференции включает доклады ведущих отечественных и зарубежных специалистов по основным вопросам общей и частной нейроурологии, в том числе спорным вопросам, связанным с нарушением акта мочеиспускания, реабилитацией функций нижних мочевыводящих путей у пациентов с неврологическими заболеваниями. Планируется обсуждение и разбор клинических случаев.

Представленные на конференции доклады и клинические примеры будут интересны не только урологам, но и врачам других специальностей (неврологам, педиатрам, реабилитологам, травматологам, нейрохирургам).

По вопросам участия обращаться: председатель Общества специалистов нейроурологии и нарушений акта мочеиспускания, д.м.н., профессор кафедры урологии и андрологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова **Григорий Георгиевич Кривобородов** (Москва, Россия), **dr.krivoborodov@yandex.ru**, тел. +7 (903) 105-00-00

Содержание

Клинические исследования

- Ю.М. ГОМОН, А.С. КОЛБИН, Ю.Е. БАЛЫКИНА, М.А. АРЕПЬЕВА,
С.В. СИДОРЕНКО, В.В. СТРИЖЕЛЕЦКИЙ, И.Г. ИВАНОВ
Анализ «затраты – полезность» режимов антибактериальной терапии
острого неосложненного пиелонефрита 4
- Е.В. КУЛЬЧАВЕНЯ, Е.В. БРИЖАТЮК
Мочекаменная болезнь и пиелонефрит: что вторично 16
- Е.Н. ИОНОВ
Сравнение эффективности дутастерида и финастерида
в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы 22

Лекции для врачей

- С.К. ЯРОВОЙ, Р.А. ХРОМОВ, О.В. ДЖАЛИЛОВ
Современные тенденции в лечении преждевременной эякуляции 26
- В.В. БОРИСОВ
Эректильная дисфункция при заболеваниях внутренних органов:
обзор данных литературы 34
- Л.Г. СПИВАК, Д.В. ПЛАТОНОВА
Консервативная терапия (тамсулозин + финастерид)
доброкачественной гиперплазии предстательной железы
как альтернатива оперативному лечению 40
- А.Б. БАТЬКО
Природные антифлогистики и антиоксиданты в составе БАД НефраДоз:
биологические эффекты при уролитиазе 44
- И.В. БАЖЕНОВ, Е.С. ФИЛИППОВА
Роль окислительного стресса в патогенезе мужского бесплодия 50

Клиническая эффективность

- А.З. ВИНАРОВ, Л.Г. СПИВАК, Д.В. ЕНИКЕЕВ, Л.М. РАПОПОРТ,
Д.В. ПЛАТОНОВА, М.С. ЕВДОКИМОВ
Перспективы комбинированного применения препаратов
ЭФФЕКС® Красный корень и ЭФФЕКС® Трибулус
при хроническом простатите и эректильной дисфункции 60
- А.Ю. ЦУКАНОВ
Обзор клинических возможностей применения комплекса ПростаДоз 70

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

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

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.V. BADOKIN, MD, DMSci, Prof.
V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.
D.S. BORDIN, MD, DMSci, Prof.
A.Yu. BULANOV, MD, DMSci, Prof.
V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.
V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci, Prof.
Yu.Yu. KIRYACHKOV, MD, DMSci
G.G. KRIVOBORODOV, 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.
M.V. PETROVA, MD, DMSci
N.A. PETUNINA, MD, DMSci, Prof.
V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.
V.I. RUDENKO, MD, DMSci, Prof.
Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.
A.I. SINOPALNIKOV, MD, DMSci, Prof.
Ye.A. SABELNIKOVA, MD, DMSci
O.M. SMIRNOVA, 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,
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

M. TISHIN
m.tishin@medforum-agency.ru

Contents

Clinical Studies

- Yu.M. GOMON, A.S. KOLBIN, Yu.Ye. BAILYKINA, M.A. AREPYEVA,
S.V. SIDORENKO, V.V. STRIZHELETSKY, I.G. IVANOV
Cost-Benefit Analysis of Regimens of Antibacterial Therapy
for Acute Uncomplicated Pyelonephritis 4
- Ye.V. KULCHAVENYA, Ye.V. BRIZHATYUK
Urolithiasis and Pyelonephritis: What is the Secondary 16
- Ye.N. IONOV
Comparison of Dutasteride and Finasteride Effectiveness
in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia 22

Clinical Lectures

- S.K. YAROVOY, R.A. KHROMOV, O.V. DZHALILOV
Current Trends in Premature Ejaculation Treatment 26
- V.V. BORISOV
Erectile Dysfunction in Diseases of Internal Organs: Review of the Literature 34
- L.G. SPIVAK, D.V. PLATONOVA
Conservative Therapy (Tamsulosin + Finasteride) of Benign Prostatic
Hyperplasia as an Alternative to Surgical Treatment 40
- A.B. BATKO
Natural Antiphlogistics and Antioxidants in Dietary Supplements NefraDoz:
Biological Effects in Urolithiasis 44
- I.V. BAZHENOV, Ye.S. FILIPPOVA
Role of Oxidative Stress in the Male Infertility Pathogenesis 50

Clinical Efficacy

- A.Z. VINAROV, L.G. SPIVAK, D.V. YENIKEYEV, L.M. RAPOPORT,
D.V. PLATONOVA, M.S. YEVDOKIMOV
Perspective for the Combined Use of EFFEX® Red Root
and EFFEX® Tribulus for Chronic Prostatitis and Erectile Dysfunction 60
- A.Yu. TSUKANOV
Review of the Clinical Possibilities of ProstaDoz Complex Application 70

XIII Всероссийская научно-практическая конференция

«Рациональная фармакотерапия в урологии – 2019»

7–8 февраля 2019 г.

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

Основные научно-практические направления конференции

- Обсуждение изменений в Европейском руководстве по урогенитальным инфекциям 2019 г.
- Угрожающий рост антибиотикорезистентности уропатогенов, достигший критической точки
- Антибиотикосохраняющие подходы в управлении инфекций мочевых путей
- Новые антибиотики: карбапенем-сохраняющая терапия
- Влияние микробиоты кишечника на появление инфекции мочевых путей
- Микробиота-сохраняющая терапия при профилактике и лечении мочевой инфекции
- Новые возможности вакцинопрофилактики мочевой инфекции
- Ренессанс бактериофаготерапии мочевой инфекции
- Рецидивирующие инфекции мочевых путей: где очаги инфекции? Что важнее: вирулентность возбудителя или ответная реакция организма?
- Асимптоматическая бактериурия – когда и кого лечить?
- Синдром системной воспалительной реакции или уросепсис – как распознать?
 - ✓ Результаты международного исследования по уросепсису SERPENS-study
- Антимикробная политика в стационаре – искусство возможного
- Принципы разработки формуляра лекарственных средств для урологических заболеваний
- Дозирование антимикробных препаратов в условиях мультирезистентных возбудителей урогенитальной инфекции
- Фитотерапия в урологии
- Фармакоэкономика лекарственной терапии урологических заболеваний
 - ✓ Школа по клинической фармакологии для урологов
 - ✓ Школа по рациональной фармакотерапии андрологических заболеваний
 - ✓ Школа по рациональной фармакотерапии мочевой инфекции
 - ✓ Школа по рациональной фармакотерапии мочекаменной болезни
 - ✓ Школа по рациональной фармакотерапии уроонкологии
- Антисептики, дезинфектанты и внутрибольничная инфекция
- Нежелательные побочные действия лекарственных препаратов
- Оригинальные лекарственные средства и генерики
 - ✓ Круглый стол «Роль ИППП для мочевой инфекции»

**Конференция будет аккредитована в системе непрерывного медицинского образования (НМО).
Каждый участник конференции получит сертификат и соответствующие баллы.**

В работе конференции примут участие члены правления Европейской секции инфекций в урологии Европейской урологической ассоциации: **Gernot Bonkat** (Швейцария), **Bela Köves** (Венгрия), **Truls E. Bjerklund Johansen** (Норвегия).

Организаторы конференции:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
- Российское общество урологов
- Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Оргкомитет:

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 105425, Москва, 3-я Парковая ул., д. 51
Тел.: **(499)164-77-35**

В рамках конференции будет проводиться конкурс научных работ молодых ученых (до 35 лет)

Первый приз – поездка на конгрессEAU 15–19 марта 2019 г., Барселона

Размещение тезисов. Прием тезисов до 7 декабря 2019 года по адресу medforum2008@mail.ru

Генеральный информационный спонсор:

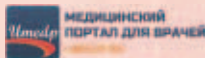
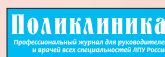


Организатор выставочной экспозиции:



реклама

Информационные спонсоры:



МОСКОВСКИЙ УРОЛОГ



Условия участия

Участие для врачей бесплатное.
Окончание online-регистрации – 4 февраля 2019 г.
По вопросам участия в выставочной экспозиции и спонсорской поддержки обращаться в компанию АМИ «Медфорум».
Тел.: **(903) 220-29-20**,
e-mail: n.naumova@medforum-agency.ru



Регистрация
на сайте
www.uroweb.ru



¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова

² Городская больница Святого Великомученика Георгия, Санкт-Петербург

³ Санкт-Петербургский государственный университет

⁴ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург

⁵ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Анализ «затраты – полезность» режимов антибактериальной терапии острого неосложненного пиелонефрита

Ю.М. Гомон^{1,2}, А.С. Колбин^{1,3}, Ю.Е. Балыкина³, М.А. Арепьева³, С.В. Сидоренко^{4,5}, В.В. Стрижелецкий^{2,3}, И.Г. Иванов^{2,3}

Адрес для переписки: Юлия Михайловна Гомон, gomonmd@yandex.ru

Актуальность. Российское общество урологов рекомендует применение фторхинолонов в качестве стартового режима терапии острого пиелонефрита в регионах с уровнем резистентности внегоспитальных уропатогенов к фторхинолонам менее 10%. Несмотря на то что уровень резистентности в Санкт-Петербурге в 2004 г. составлял 13%, фторхинолоны остаются лекарственными препаратами первого ряда в лечении пациентов с острым пиелонефритом на госпитальном этапе.

Цель. Провести анализ «затраты – полезность» различных вариантов эмпирической антибактериальной терапии неосложненного пиелонефрита при оказании стационарной медицинской помощи.

Материал и методы. При расчетах учтены данные литературы об эффективности, безопасности, полезности (сохраненных днях жизни с поправкой на качество (Quality-Adjusted Life Days – QALDs)) стартового режима антибактериальной терапии неосложненных пиелонефритов цефалоспоридами третьего поколения, фторхинолонами, аминогликозидами и карбапенемами в условиях оказания стационарной специализированной медицинской помощи. Построена модель «дерева решений». Составлен перечень прямых и непрямых затрат, на основании которого рассчитана стоимость одного случая терапии острого неосложненного пиелонефрита для каждой стратегии антибактериальной терапии. Проведен анализ «затраты – полезность».

Результаты. Анализ «затраты – полезность» продемонстрировал, что в лечении острого неосложненного пиелонефрита стратегия лечения гентамицином оказалась доминирующей по сравнению со стратегией лечения ципрофлоксацином, так как при меньших затратах обладала большей полезностью, и по сравнению со стратегией цефтриаксона, так как при равной полезности была менее затратной. Сравнение стратегии применения гентамицина и стратегии использования эртапенема показало, что дополнительная полезность в 0,001 QALDs потребует дополнительно 16 894 680 руб., что выше порога готовности платить в РФ.

Выводы. Стратегия лечения острого пиелонефрита аминогликозидами, в том числе в регионах с уровнем резистентности основных возбудителей более 10%, является не только эффективной и безопасной, но и экономически целесообразной.

Ключевые слова: анализ «затраты – полезность», острый пиелонефрит, антимикробные препараты



Введение

Острый неосложненный пиелонефрит – одна из часто встречающихся в клинической практике патологий. Так, в Российской Федерации ежегодно острый пиелонефрит переносят 0,9–1,3 млн человек [1]. Российское общество урологов рекомендует применение фторхинолонов в качестве стартового режима терапии острого пиелонефрита в регионах с уровнем резистентности внегоспитальных уропатогенов к фторхинолонам менее 10% [2]. Согласно данным многоцентровых микробиологических исследований УТИАР-I и УТИАР-II (2004), в Санкт-Петербурге уровень резистентности *Escherichia coli* к фторхинолонам составляет 13% [3]. Несмотря на это, фторхинолоны остаются одними из наиболее часто используемых антимикробных средств в эмпирической терапии уроинфекций [4]. Сведения о фактическом уровне резистентности в Санкт-Петербурге отсутствуют. Тем не менее существует возможность математического моделирования, которое позволяет прогнозировать актуальный уровень резистентности исходя из текущего потребления антимикробных препаратов [5]. Уровень антибиотикорезистентности – не единственный фактор, определяющий выбор эмпирического режима терапии: также крайне важны экономическая целесообразность и безопасность назначаемых антимикробных препаратов [2]. В рамках настоящего исследования проведен анализ «затраты – полезность» различных режимов антибактериальной терапии неосложненных острых пиелонефритов с учетом прогнозируемой динамики резистентности *Escherichia coli* как основного возбудителя уроинфекций. Выбраны стратегии, рекомендуемые Российским обществом урологов в качестве альтернативы цефалоспорином и фторхинолонам при уровне резистентности *Escherichia coli* более 10%: аминогликозиды, а также карбапенем без антисинегнойной активности (эртапенем).

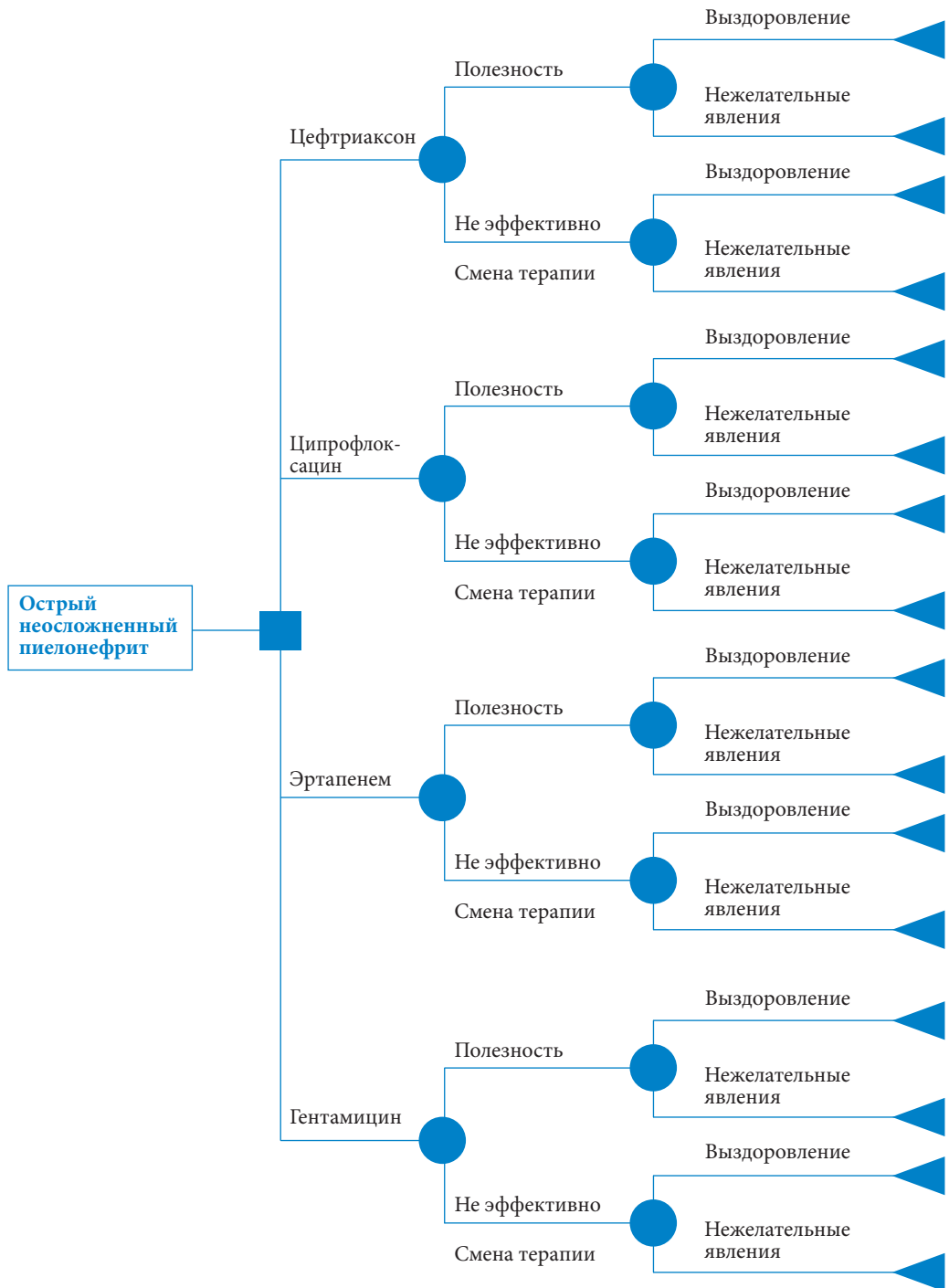


Рис. 1. Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки эффективности и безопасности терапии острого неосложненного пиелонефрита

Цель

Провести анализ «затраты – полезность» различных режимов эмпирической антибактериальной терапии неосложненного пиелонефрита при оказании стационарной медицинской помощи.

Методы

Анализ «затраты – полезность» – частный случай анализа «затраты – эффективность», в котором мерой эффективности являются единицы полезности. Коэффициент, отражающий результаты анализа,

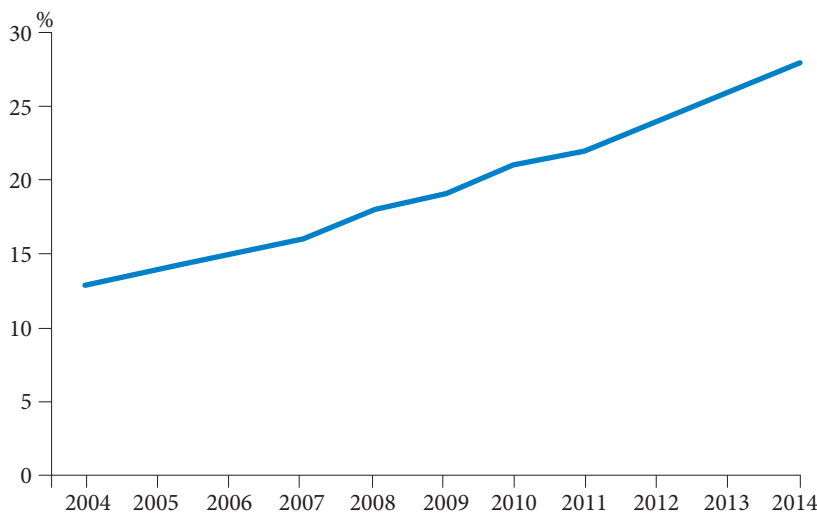


Рис. 2. Расчетная динамика резистентности *Escherichia coli* за 2004–2014 гг.

представляет собой отношение затрат на лечение к эффективности, выраженной в единицах полезности, – сохраненные годы жизни с поправкой на качество (Quality-Adjusted Life Years – QALYs) и сохраненные дни жизни с поправкой на качество (Quality-Adjusted Life Days – QALDs). Чем меньше соотношение, тем выше экономическая целесообразность стратегии. Коэффициент «затраты – полезность» (Cost-Utility Ratio – CUR) рассчитывается по формуле: $CUR = 3/U_t$, где 3 – затраты, U_t – полезность [6]. При этом доминантной является стратегия, которая при наименьших затратах будет иметь наивысшую полезность. Индифферентными считаются стратегии с равным коэффициентом полезности затрат. В ситуации, когда при больших затратах имеется и большая полезность, проводят расчет инкрементального показателя (Incremental Cost-Utility Ratio – ICUR) [6]: $ICUR = (3 \text{ первого метода} - 3 \text{ второго метода}) / (U_t \text{ первого метода} - U_t \text{ второго метода})$, где 3 – затраты, U_t – полезность.

Сведения о значениях QALYs/QALDs при различных состояниях взяты из литературных источников. Было принято, что 1 QALYs соответствует 365 QALDs. Расчет полезности осуществляли умножением длительности состояния на значения показателя полезнос-

ти. Для нежелательных явлений также учитывали вероятность развития события.

Характеристика затрат и показателей эффективности

Структура «дерева решений». Клинико-экономическая оценка антибактериальной терапии при неосложненных острых пиелонефритах у госпитализированных пациентов проводилась с помощью модели «дерева решений» (рис. 1) [7]. Модель «дерева решений» основана на сведениях о применении антимикробных препаратов в реальной клинической практике при лечении внегоспитальных неосложненных острых пиелонефритов, полученных в рамках кросс-секционного исследования «Повышение эффективности расходования средств обязательного медицинского страхования в медицинских организациях Санкт-Петербурга» [4]. Кроме того, использовались данные по эффективности и безопасности различных режимов эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с внегоспитальными неосложненными острыми пиелонефритами из других источников. В качестве исходов при построении модели анализа решений выбраны выздоровление и нежелательные явления.

Полезность лечения. Критерием полезности был выбран показа-

тель сохраненных дней жизни с поправкой на качество (QALDs). *Безопасность лечения.* Отсутствие нежелательных явлений, требующих отмены антибактериальной терапии, и/или серьезных нежелательных явлений на фоне проводимой терапии и в течение последующего 30-дневного периода наблюдения. Под серьезными нежелательными явлениями понимали реакции, влекущие за собой смерть, угрожающие жизни состояния, требующие экстренной госпитализации или увеличения сроков текущей госпитализации, развитие генетических нарушений, дефектов развития, злокачественных и доброкачественных образований, снижение жизненной активности на срок три месяца и более, инвалидизацию [8].

Определение случая острого неосложненного пиелонефрита

Пиелонефрит – неспецифический инфекционно-воспалительный процесс, характеризующийся одновременным или последовательным поражением чашечно-лоханочной системы и паренхимы почек (преимущественно интерстициальной ткани).

Неосложненный пиелонефрит – пиелонефрит, развивающийся в интактной почке (без аномалий развития и видимых нарушений уродинамики верхних мочевых путей) [2].

Динамика бактериальной резистентности: структура статистической модели

За основу модели брали регрессионную модель, разработанную ранее для моделирования резистентности [5]. Данный подход удобен при анализе нестационарных временных рядов с учетом влияния независимых факторов, в данном случае – фактора потребления. Обобщенный вид модели с учетом некоторых изменений:

$$R_{(t)} = \log(R_t) = \text{const} + \sum_{j=1}^p \sum_{l=0}^{l=k} \beta_{jl} X_{j(t-l)} + \sum_{l=1}^{l=k} \varphi_l R_{(t-l)} + T(t) + kW(t),$$

где t – временной период, $X_{j(t-l)}$ – объем потребления j -того антибиотика с временным лагом l ,



Таблица 1. Данные для построения модели

Показатель	Высококочувствительный штамм <i>Escherichia coli</i>	БЛРС(+)-штамм <i>Escherichia coli</i>	Источник
Цефтриаксон			
Длительность госпитализации, сут.	7,30	13,30	[10]
Средневзвешенная длительность, сут.	8,97		
Клиническая эффективность, %	93,00	65,00	[11]
Средневзвешенная эффективность, %	85,16		
Безопасность (частота нежелательных явлений), %	Антибиотик-ассоциированная диарея – 6,6 Нежелательные явления, потребовавшие отмены терапии – 0		[12]
Ципрофлоксацин			
Длительность госпитализации, сут.	7,00	9,60	[13]
Средневзвешенная длительность, сут.	7,73		
Клиническая эффективность на седьмые – десятые сутки, %	87,00	76,90	[14]
Средневзвешенная эффективность, %	84,17		
Безопасность (частота нежелательных явлений), %	Разрыв сухожилия – 3,5 Отслойка сетчатки – 0,26–3,30 Аневризма аорты – 1,7, из них 17% – разрыв, 53% – экстренная госпитализация Антибиотик-ассоциированная диарея – 3 Нежелательные явления, потребовавшие отмены терапии – 3		[15–17]
Эртапенем			
Длительность терапии, сут.	–	7,80	[18]
Клиническая эффективность, %	98,00	90,30	[19, 20]
Средневзвешенная эффективность, %	95,84		
Безопасность (частота нежелательных явлений), %	Антибиотик-ассоциированная диарея – 7,2 Нежелательные явления, потребовавшие отмены терапии (сыпь, зуд, рвота, парестезия, диарея) – 2,7		[21]
Гентамицин			
Длительность госпитализации, сут.	7,89	9,72	[22]
Средневзвешенная длительность, сут.	8,40		
Клиническая эффективность, %	98,70	100	[23, 24]
Средневзвешенная эффективность, %	99,06		
Безопасность (частота нежелательных явлений), %	Вестибулотоксичность – 0,13, в том числе резидуальная – 0,045 Нефротоксичность, потребовавшая отмены терапии, что привело к разрешению нежелательных явлений – 1,2		[24]

Примечание. БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра действия.

$R_{(t)}$ – значение резистентности – процент резистентных случаев для пары «бактерия – антибиотик» за интервал t , $T_{(t)}$ – логарифмическая или степенная функция от времени, $kW(t)$ – сезонность (0 – в весенне-летний период, 1 – в осенне-зимний), $R_{(t-l)}$ – значение логарифма резистентности с лагом l .

В результате был стратифицирован риск развития антибактериальной резистентности при существующей стратегии потребления антимикробных пре-

паратов. Потребление измеряли в установленных суточных дозах (Defined Daily Dose), деленных на количество койко-дней в периоде. При этом койко-дни учитывали общие, а не только койко-дни пациентов, проходящих терапию конкретным антимикробным препаратом. Подобный показатель варьировался от 0 до 1, что примерно соотносится с количеством пациентов, получающих лечение конкретным антимикробным препаратом.

С учетом полученных данных проведено моделирование, при котором на вход подавали данные о существующей структуре потребления антимикробных препаратов (установленные суточные дозы, разделенные на количество койко-дней) и оценивали значения полученной резистентности. При построении модели использовали единственные доступные сведения о бактериальной резистентности *Escherichia coli* при уроинфекциях в РФ, со-



Таблица 2. Значения QALDs для различных состояний [25–28]

Состояние	Значение
Пиелонефрит, госпитализация	0,800
Пиелонефрит со среднетяжелыми и тяжелыми нежелательными явлениями на фоне проводимой антибактериальной терапии, госпитализация	0,710
Выраженные нарушения зрения	0,416
Частота необратимой утраты/снижения зрения у пациентов с отслойкой сетчатки, несмотря на проведенное оперативное вмешательство	40
Потеря слуха	0,580
Прооперированная аневризма аорты в отсутствие осложнений	0,710

гласно которым в 2004 г. доля БЛРС-продуцирующих штаммов *Escherichia coli* в Санкт-Петербурге составляет 13% [3]. Математическое моделирование позволило рассчитать резистентность *Escherichia coli* в динамике, которая составила 15% за десять лет (2004–2014 гг.) (рис. 2) [5, 6]. Полученные результаты (см. рис. 2, табл. 1) косвенно подтверждаются результатами эпидемиологического исследования ДАРМИС (2010–2011 гг.), которое показало, что средний показатель резистентности *Escherichia coli* к ципрофлоксацину в РФ составил 23% [9].

Стоимость лечения

Был составлен перечень прямых затрат:

- стоимость различных схем антибактериальной терапии с учетом длительности пребывания пациентов в стационаре;
- стоимость терапии в случае развития нежелательных явлений с учетом частоты встречаемости;
- стоимость тарифа обязательного медицинского страхования (ОМС) «острый пиелонефрит».

К непрямым затратам относили выплаты по временной утрате трудоспособности, недополученный внутренний валовой про-

дукт (ВВП) вследствие развития временной нетрудоспособности. Данные для построения математической модели представлены в табл. 1–8 [10–30].

Согласно п. 1 ч. 1 ст. 7 Федерального закона от 29.12.2006 № 255-ФЗ (ред. от 03.12.2011) «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством», пособие по временной нетрудоспособности при утрате трудоспособности вследствие заболевания или травмы застрахованному лицу, имеющему страховой стаж восемь и более лет, выплачивают в размере 100% среднего заработка [31]. При учете восьмилетнего страхового стажа и возраста пациентов было сделано допущение о том, что выплаты по временной нетрудоспособности составят 100% среднего заработка. Согласно Федеральному закону от 29.12.2006 № 255-ФЗ, первые три дня периода временной нетрудоспособности оплачиваются работодателем, остальные дни – Фондом социального страхования. Таким образом, при расчете затрат

Таблица 3. Стоимость антибактериальной терапии с учетом прогнозируемого уровня резистентности (максимально зарегистрированная цена + 10% НДС + 10% торговая надбавка)

Препарат	БЛРС(+)-штаммы <i>Escherichia coli</i> (28%)			БЛРС(-)-штаммы <i>Escherichia coli</i> (72%)			Итого, руб.
	эффективность	неэффективность	стоимость, руб.	эффективность	неэффективность	стоимость, руб.	
Ципрофлоксацин	800 мг/сут внутривенно пять дней, затем 1000 мг/сут перорально 4,6 дня	800 мг/сут внутривенно три дня, затем имипенем/циластин 1,5 г/сут 6,6 дня	3448,71	800 мг/сут внутривенно три дня, затем 1000 мг/сут перорально четыре дня	800 мг/сут внутривенно три дня, затем имипенем/циластин 1,5 г/сут четыре дня	1323,85	1918,80
Цефтриаксон	2 г/сут внутривенно 13,3 дня	2 г/сут внутривенно три дня, затем имипенем/циластин 1,5 г/сут 10,3 дня	7469,94	2 г/сут внутривенно 7,3 дня	2 г/сут внутривенно три дня, затем имипенем/циластин 1,5 г/сут 4,3 дня	599,97	2523,56
Гентамицин	240 мг/сут внутривенно 9,72 дня	–	94,32	240 мг/сут внутривенно 7,89 дня	240 мг/сут внутривенно три дня, затем имипенем/циластин 1,5 г/сут 4,89 дня	81,64	85,18
Эртапенем	1 г/сут внутривенно 7,8 дня	1 г/сут внутривенно три дня, затем имипенем/циластин 1,5 г/сут 4,8 дня	22 128,62	1 г/сут внутривенно 7,8 дня	1 г/сут внутривенно три дня, затем имипенем/циластин 1,5 г/сут 4,8 дня	18 923,48	19 820,91

Примечание. БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра действия.



Фонда социального страхования на выплату пособий по временной нетрудоспособности исходили из длительности периода временной нетрудоспособности с учетом, что первые три дня выплаты осуществляются за счет работодателя [32]. При оценке недополученного ВВП отталкивались от того, что в течение периода временной нетрудоспособности все пациенты (28–70 лет) не вносят вклад в ВВП страны. Подушевой ВВП за 2015 г. – 1505,85 руб./день [32].

Анализ

Основной сценарий. Стоимость болезни оценена для каждой стратегии лечения пациента целевой группы. Если менее дорогостоящая стратегия оказывалась более эффективной, она считалась доминирующей. Если более дорогостоящая стратегия была более эффективной, то выполнялся инкрементальный анализ.

Анализ чувствительности. Вероятностный анализ чувствительности проводили, чтобы проверить устойчивость полученных результатов основного сценария к изменениям в таких ключевых параметрах, как эффективность антимикробных препаратов и затраты. При выполнении данного анализа изменяли параметры по одному от 75 до 125% их ценностей и от полученного результата вычисляли рентабельность [7].

Генератор случайных чисел использовали для получения значений параметров из каждого распределения. Эти значения пропускали через модель и таким образом получали оценки затрат и эффективности для каждой стратегии лечения, которые применяли для вычисления коэффициентов эффективности затрат.

Результаты

Были рассчитаны суммарные затраты при применении сравнимых стратегий антибактериальной терапии острого пиелонефрита (для всех стратегий горизонт моделирования составил год) (табл. 9). При горизонте моделирования в один год затра-

Таблица 4. Факторы, влияющие на объем затрат при лечении пациентов с неосложненным острым пиелонефритом ципрофлоксацином

Параметр	Стоимость, руб.
Антибактериальная терапия	1918,80
Тариф 351040 (острый пиелонефрит) с учетом сроков госпитализации [29]	11 071,62
Лечение разрыва сухожилия с учетом встречаемости [29]: <ul style="list-style-type: none"> ■ тариф ОМС 391320 (14 дней) ■ оперативное вмешательство 631208 ■ анестезиологическое пособие НК301в 	$3,5\% \times (19\ 576,2 + 5290,3 + 2764) = 967,06$
Лечение отслойки сетчатки с учетом встречаемости [29]: <ul style="list-style-type: none"> ■ тариф ОМС амбулаторный 751130 (два посещения) ■ тариф ОМС стационарный 271020 (девять дней) ■ оперативное вмешательство 640215 	$3,3\% \times (1958,10 + 9630,90 + 2885) = 477,64$
Госпитализация по поводу аневризмы аорты с учетом встречаемости [29]: <ul style="list-style-type: none"> ■ тариф ОМС 421070 (21 день) ■ оперативное вмешательство 650731 ■ анестезиологическое пособие НК354в 	$0,009 \times (179\ 587,80 + 24\ 570,80 + 14\ 658) = 1969,34$
Лечение антибиотик-ассоциированной диареи с учетом встречаемости [30]	$3\% \times 12\ 759,88 = 382,79$
Недополученный ВВП в связи с нетрудоспособностью	$11\ 640,22 + 695,70 + 737,86 = 13\ 073,78$
Выплаты по временной нетрудоспособности	$7723,52 + 754,39 + 800,11 = 9278,02$
Итого	39 139,05

Таблица 5. Факторы, влияющие на объем затрат при лечении пациентов с неосложненным острым пиелонефритом цефтриаксоном

Параметр	Стоимость, руб.
Антибактериальная терапия	2523,56
Тариф 351040 (острый пиелонефрит) с учетом сроков госпитализации [29]	12 711,86
Лечение антибиотик-ассоциированной диареи с учетом встречаемости [30]	$6,6\% \times 12\ 759,88 = 842,15$
Недополученный ВВП вследствие временной нетрудоспособности	13 507,47
Выплаты по временной нетрудоспособности	9748,30
Итого	39 333,34

Таблица 6. Факторы, влияющие на объем затрат при лечении пациентов с неосложненным острым пиелонефритом эртапенемом

Параметр	Стоимость, руб.
Антибактериальная терапия	19 820,91
Тариф 351040 (острый пиелонефрит) с учетом сроков госпитализации [29]	10 251,50
Лечение антибиотик-ассоциированной диареи с учетом встречаемости [30]	$7,2\% \times 12\ 759,88 = 918,71$
Недополученный ВВП вследствие временной нетрудоспособности	11 745,63
Выплаты по временной нетрудоспособности	7837,82
Итого	50 574,57

ты на один случай острого неосложненного внегоспитального пиелонефрита были максимальными при применении эртапенема (50 574,57 руб.). Стратегии лечения ципрофлоксацином и цефтриаксоном были приблизительно равными по затратам (39 139,05 и 39 333,34 руб. соответ-

ственно). Наименьшие затраты (33 679,89 руб.) отмечали на фоне терапии гентамицином. Как видно из данных, представленных на рис. 3, разница в затратах обусловлена стоимостью антимикробных препаратов: наименьшие затраты были при применении гентамицина (0,3%), наибольшие – при ис-



Таблица 7. Факторы, влияющие на объем затрат при лечении пациентов с неосложненным острым пиелонефритом гентамицином

Параметр	Стоимость, руб.
Антибактериальная терапия	85,18
Тариф 351040 (острый пиелонефрит) с учетом сроков госпитализации [29]	11 071,62
Лечение вестибулотоксичности с учетом встречаемости [29]: ■ тариф амбулаторный 761130 (два посещения) ■ тариф стационарный 281080 (18 дней)	$0,13\% \times (1397,50 + 23\ 110,20) = 31,86$
Недополученный ВВП вследствие временной нетрудоспособности	12 694,14
Выплаты по временной нетрудоспособности	9797,09
Итого	33 679,89

Таблица 8. Расчет полезности затрат (QALDs)

Схема терапии	QALDs		Итого
	осложнение	расчет	
Цефтриаксон	Пиелонефрит	$8,97 : 365 \times 0,2 = 0,0049$	$1 - (0,0049 + 0,00026) = 0,995$
	Антибиотик-ассоциированная диарея	$5 : 365 \times 0,066 \times 0,29 = 0,00026$	
Гентамицин	Пиелонефрит	$8,4 : 365 \times 0,2 = 0,0046$	$1 - (0,0046 + 0,000035 + 0,0001734) = 0,995$
	Глухота разрешившаяся	$0,0013 \times 0,064 \times 0,42 = 0,000035$	
	Глухота резидуальная	$0,00045 \times 0,42 \times 0,9178 = 0,0001734$	
Ципрофлоксацин	Пиелонефрит	$7,73 : 365 \times 0,2 = 0,004$	$1 - (0,004 + 0,007 + 0,025 + 0,00289 + 0,00038) = 0,960$
	Отслойка сетчатки	$357 : 365 \times 0,033 \times 0,4 \times 0,584 = 0,007$	
	Прооперированная аневризма аорты	$357 : 365 \times 0,53 \times 0,17 \times 0,29 = 0,025$	
	Разрыв аневризмы аорты со смертельным исходом	0,00289	
	Разрыв сухожилия	$0,29 \times 0,038 \times 0,035 = 0,00038$	
Эртапенем	Пиелонефрит	$7,6 : 365 \times 0,2 = 0,004$	$1 - (0,004 + 0,00028) = 0,995$
	Антибиотик-ассоциированная диарея	$0,072 \times 0,013 \times 0,29 = 0,00028$	

Таблица 9. Суммарные затраты на лечение стратегиями сравнения в расчете на один случай неосложненного внегоспитального острого пиелонефрита в год, руб.

Затраты	Ципрофлоксацин	Цефтриаксон	Эртапенем	Гентамицин
Стоимость лекарственного средства	1918,80	2523,56	19 820,91	85,18
Стоимость тарифа	11 071,62	12 711,86	10 251,50	11 071,62
Стоимость терапии нежелательных явлений	3796,83	842,15	918,17	31,86
Недополученный ВВП	13 073,78	13 507,47	11 745,63	12 694,14
Выплаты по временной нетрудоспособности	9278,02	9748,30	7837,82	9797,09
Итого	39 139,05	39 333,34	50 574,57	33 679,89

пользовании эртапенема – 39,2%. При этом разница в затратах на антимикробные препараты не компенсировалась уменьшением не прямых затрат. Наибольшие затраты на купирование нежелательных явлений отмечали на фоне терапии ципрофлоксацином

(до 9,7%), наименьшие – на фоне терапии гентамицином (0,1%). Минимальная стоимость тарифа была на фоне терапии эртапенемом (20,3%), наибольшая – на фоне терапии цефтриаксоном (32,3%), что связано с длительностью госпитализации.

Анализ «затраты – полезность»

С учетом расчетных коэффициентов, длительности госпитализации, а также частоты развития нежелательных явлений был рассчитан показатель QALDs. Горизонт моделирования составил год (рис. 4). Наибольшие показатели полезности наблюдались на фоне терапии эртапенемом за счет наименьших сроков госпитализации и отсутствия серьезных нежелательных явлений, требующих пролонгации госпитализации и/или приводящих к инвалидизации. Наихудшие результаты получены для ципрофлоксацина, что обусловлено серьезными нежелательными явлениями: аневризмой аорты, в том числе фатальной, а также требующей экстренной госпитализации и протезирования аорты, отслойкой сетчатки, включая случаи резидуального снижения зрения, несмотря на проводимые оперативные вмешательства.

В связи с тем что стратегия с эртапенемом была полезнее, но затратнее, был проведен расчет ICUR (табл. 10). Анализ «затраты – полезность» продемонстрировал, что при терапии острого неосложненного пиелонефрита стратегия применения гентамицина доминировала над стратегией применения ципрофлоксацина, так как при меньших затратах обладала большей полезностью, а также доминировала над стратегией применения цефтриаксона, так как при равной полезности была менее затратна. Сравнение стратегии применения гентамицина и стратегии применения эртапенема показало, что дополнительная полезность в 0,001 QALDs потребует дополнительно 16 894 680 руб., что выше порога готовности платить в РФ [33].

Анализ чувствительности

Вероятностный анализ чувствительности выполняли путем многократного одновременного изменения таких показателей, как эффективность и стоимость антимикробных препаратов, отклоняя параметры от исходного резуль-



тата на $\pm 5\%$ и $\pm 25\%$ их значения соответственно (рис. 5). При одновременном многократном изменении указанных параметров и рассмотрении показателя «частота выздоровления на один случай острого неосложненного пиелонефрита» стратегия проведения антибактериальной терапии гентамицином при большей эффективности оставалась наименее затратной и поэтому доминантной. Результаты анализа чувствительности подтверждают выводы, полученные в основном сценарии.

Обсуждение

Целью настоящего исследования было проведение анализа «затраты – полезность» существующих стратегий антибактериальной терапии неосложненных острых пиелонефритов. Ввиду отсутствия отечественных данных относительно динамики резистентности *Escherichia coli* как основного возбудителя острых пиелонефритов в расчет приняты данные математического моделирования [5]. В качестве критерия полезности использовали QALDs, а критерия безопасности – риски развития нежелательных реакций. Учитывали как прямые, так и непрямые затраты.

Анализ «затраты – полезность» показал, что стратегия лечения острого неосложненного пиелонефрита гентамицином оказалась доминантной по сравнению со стратегиями применения цефтриаксона и цiproфлоксацина. Что касается терапии эртапенемом, при больших затратах эта стратегия обладала и большей полезностью: ICUR составил 16 894 680 руб., что выше порога готовности платить в РФ [33].

При острых заболеваниях анализ «затраты – полезность» проводится значительно реже, чем при хронических социально значимых (например, сахарном диабете или онкологических заболеваниях). Несмотря на относительно короткую длительность острого эпизода, оценка качества жизни остается крайне важной задачей. При высокой распространеннос-

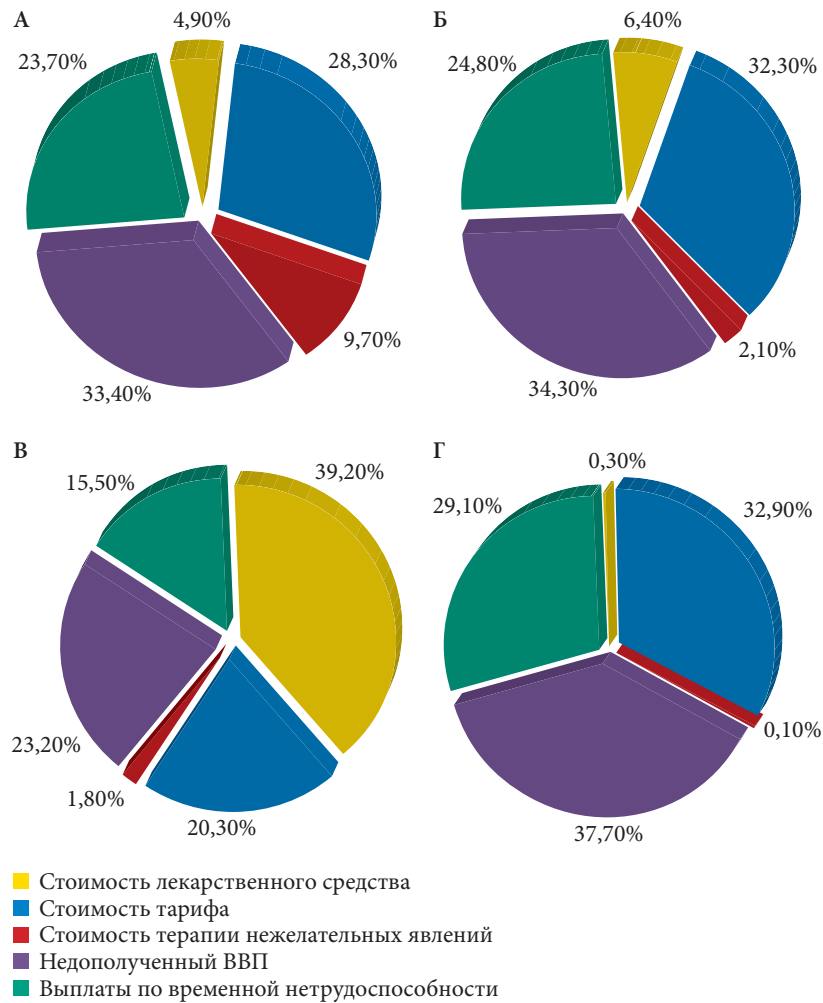


Рис. 3. Распределение затрат при применении антибактериальной терапии цiproфлоксацином (А), цефтриаксоном (Б), эртапенемом (В), гентамицином (Г) (горизонт моделирования – один год)

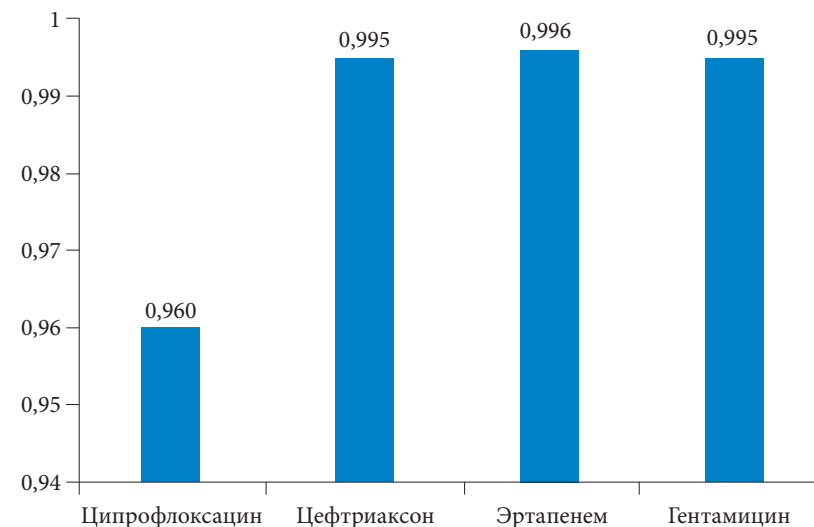


Рис. 4. Полезность стратегий терапии неосложненного острого пиелонефрита

Урология



Таблица 10. Результаты инкрементального анализа полезности затрат (ICUR) для стратегий антибактериальной терапии острого пиелонефрита

Стратегия	Общие затраты, руб.	Прирост затрат, руб.	Полезность	Прирост полезности	ICUR
Гентамицин	33 679,89	–	0,995	–	–
Эртапенем	50 574,57	16 894,68	0,996	+0,001	16 894 680 руб.
Цефтриаксон	39 333,34	5653,45	0,995	0	Гентамицин доминирует
Ципрофлоксацин	39 139,05	5459,16	0,960	-0,035	Гентамицин доминирует

ти заболевания даже небольшие различия в общих затратах или QALDs на пролеченного пациента значимо влияют на бюджет системы здравоохранения. Так, учитывая, что в РФ ежегодно острый пиелонефрит переносят порядка 1 млн человек, выбор в качестве альтернативы ципрофлоксацину гентамицина 240 мг один раз в сутки позволит сохранить до 35 000 QALDs и порядка 5,5 млрд руб. в год, что обусловлено в том числе худшим профилем безопасности фторхинолонов. Крупные когортные исследования показали повышенные риски коллаген-ассоциированных нежелательных побочных реакций на фоне приема фторхинолонов, в частности отслойки сетчатки, разрывов сухожилий, а также аневризм аорты, в том числе фатальных [15–17]. Согласно российским и международным рекомендациям, ами-

ногликозиды рассматриваются как потенциальная альтернатива и эмпирической, и целенаправленной терапии, поскольку уровень резистентности к аминогликозидам остается низким среди БЛРС-продуцирующих *Escherichia coli* [2]. В то же время выбор этой группы антимикробных препаратов ограничивается представлениями лечащих врачей о высоких рисках нефро- и ототоксичности. В исследовании D.P. Nicolau и соавт. 2184 пациента получали гентамицин в режиме 240 мг/сут внутривенно. При этом нефротоксичность развилась в 1,2% случаев и разрешилась самостоятельно после отмены антимикробных препаратов, а ототоксичность развилась в 0,13% случаев [23]. В то же время в исследованиях S.H. Park и соавт., S.H. Wie и соавт. показана высокая клиническая эффективность аминогликозидов в терапии

острого пиелонефрита как в случаях БЛРС-продуцирующих штаммов *Escherichia coli*, так и случаях высокочувствительных штаммов [19, 22]. Высокая клиническая эффективность обусловлена в том числе уникальными фармакокинетическими характеристиками аминогликозидов: высокой концентрацией в моче, зависимым от концентрации бактерицидным эффектом, что предоставляет преимущество при лечении острого пиелонефрита [22]. Таким образом, аминогликозиды – эффективная и экономически целесообразная альтернатива карбапенемам при нетяжелых острых неосложненных пиелонефритах, вызванных БЛРС-продуцирующими штаммами *Escherichia coli*. Требуются дополнительные усилия по поиску стратегий введения этой группы препаратов, чтобы минимизировать потенциальные риски токсичности.

Выводы

Стоимость одного случая терапии острого неосложненного пиелонефрита гентамицином была наименьшей в сравнении с альтернативными стратегиями (33 679,89 руб.). Анализ «затраты – полезность» показал, что стратегия терапии гентамицином являлась доминантной по сравнению со стратегиями применения цефтриаксона и ципрофлоксацина, так как при меньших затратах обладала большей полезностью. Инкрементальный анализ продемонстрировал, что дополнительные затраты, связанные с приростом полезности в 0,001 QALDs на фоне терапии эртапенемом, составят 16 894 680 руб., что выше порога готовности платить в РФ.

Рекомендации

Для более точного расчета клинико-экономической эффективности применения антимикробных препаратов необходим мониторинг динамики уровня резистентности на территории РФ, а также совершенствование системы фармаконадзора.

Урология



Рис. 5. Соотношение эффективности и суммарных затрат для стратегий сравнения при изменении ключевых показателей (горизонт моделирования – один год)



Ограничения исследования

В модель не включались пациенты, у которых течение пиелонефрита осложнилось развитием сепсиса. В расчет не принимались проводимые оперативные вмешательства в случаях неэффективности консервативной терапии из-за отсутствия доступных статистических данных о частоте и виде оперативных вмешательств. Ввиду благоприятного прогноза

заболевания при построении модели летальность была принята равной нулю.

Круг клинических исследований, в которых оценивалась эффективность режимов эмпирической антибактериальной терапии, ограничивался тем, что во многих работах в качестве критерия эффективности использовалась суррогатная конечная точка – микробиологическая излеченность,

которая определялась как эрадикация возбудителя или снижение его титра менее 10^3 КОЕ/мл.

При расчете непрямых затрат не учитывался недополученный ВВП вследствие смерти пациентов от разрыва аневризмы, так как в исследовании, данные которого приняты в расчет, использовалась база данных пациентов старше 65 лет, то есть лиц нетрудоспособного возраста [15].

Литература

1. Михин И.В., Бубликов А.Е. Пиелонефрит: клиника, диагностика, хирургическое лечение. Учебное пособие. Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2012.
2. Зайцев А.В., Касян Г.Р., Спивак Л.Г. Острый пиелонефрит у взрослых. Клинические рекомендации. М., 2016 // www.cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=54#/text.
3. Рафальский В.В., Страчунский Л.С., Кречикова О.И. Резистентность возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей по данным многоцентровых микробиологических исследований УТИАР-I и УТИАР-II // Урология. 2004. № 2. С. 13–17.
4. Сидоренко С.В., Колбин А.С., Шляпников С.А. Фармакоэпидемиологическое исследование использования антибактериальных средств в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга // Антибиотики и химиотерапия. 2017. Т. 62. № 7–8. С. 17–22.
5. Арепьева М.А., Kolbin A.S., Sidorenko S.V. et al. A mathematical model for predicting the development of bacterial resistance based on the relationship between the level of antimicrobial resistance and the volume of antibiotic consumption // J. Glob. Antimicrob. Resist. 2017. Vol. 8. P. 148–156.
6. Язудина Р.И., Сороковиков И.В. Методология проведения анализа «затраты – полезность» при проведении фармакоэкономических исследований // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2012. Т. 5. № 2. С. 9–12.
7. Angevine P.D., Berven S. Health economic studies: an introduction to cost-benefit, cost-effectiveness, and cost-utility analyses // Spine (Phila Pa 1976). 2014. Vol. 39. № 22. Suppl. 1. P. S9–15.
8. Бурбелло А.Т., Бабак С.В., Андреев Б.В. и др. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств (пособие для врачей). СПб., 2008.
9. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012. Т. 14. № 4. С. 280–302.
10. Lee S., Song D.Y., Cho S.H. et al. Impact of extended-spectrum beta-lactamase on acute pyelonephritis treated with empirical ceftriaxone // Microb. Drug Resist. 2014. Vol. 20. № 1. P. 39–44.
11. Suankratay C., Jutivorakool K., Jirajariyavej S. A prospective study of ceftriaxone treatment in acute pyelonephritis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria // J. Med. Assoc. Thai. 2008. Vol. 91. № 8. P. 1172–1181.
12. Tomera K.M., Burdmann E.A., Reyna O.G. et al. Ertapenem versus ceftriaxone followed by appropriate oral therapy for treatment of complicated urinary tract infections in adults: results of a prospective, randomized, double-blind multicenter study // Antimicrob. Agents Chemother. 2002. Vol. 46. № 9. P. 2895–2900.
13. Shin J., Kim J., Wie S.H. et al. Fluoroquinolone resistance in uncomplicated acute pyelonephritis: epidemiology and clinical impact // Microb. Drug Resist. 2012. Vol. 18. № 2. P. 169–175.
14. Jeon J.H., Kima K., Han W.D. et al. Empirical use of ciprofloxacin for acute uncomplicated pyelonephritis caused by Escherichia coli in communities where the prevalence of fluoroquinolone resistance is high // Antimicrob. Agents Chemother. 2012. Vol. 56. № 6. P. 3043–3046.
15. Daneman N., Lu H., Redelmeier D.A. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study // BMJ Open. 2015. Vol. 5. № 11. ID e010077.
16. Arcieri G.M., Becker N., Esposito B. et al. Safety of intravenous ciprofloxacin. A review // Am. J. Med. 1989. Vol. 87. № 5A. P. 92S–97S.
17. Etminan M., Forooghian F., Brophy J.M. et al. Oral fluoroquinolones and the risk of retinal detachment // JAMA. 2012. Vol. 307. № 13. P. 1414–1419.
18. Dalgic N., Sancar M., Bayraktar B. et al. Ertapenem for the treatment of urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in children // Scand. J. Infect. Dis. 2011. Vol. 43. № 5. P. 339–343.
19. Park S.H., Choi S.M., Chang Y.K. et al. The efficacy of non-carbapenem antibiotics for the treatment of community-onset acute pyelonephritis due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli // J. Antimicrob. Chemother. 2014. Vol. 69. № 10. P. 2848–2856.
20. Wells W.G., Woods G.L., Jiang Q., Gesser R.M. Treatment of complicated urinary tract infection in adults: combined analysis of two randomized, double-blind, multicentre trials comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriate oral therapy // J. Antimicrob. Chemother. 2004. Vol. 53. Suppl. 2. P. ii67–74.
21. Tomera K.M., Burdmann E.A., Reyna O.G. et al. Ertapenem versus ceftriaxone followed by appropriate oral therapy for treatment of complicated urinary tract infections in adults: results of a prospective, randomized, double-blind multicenter study // Antimicrob. Agents Chemother. 2002. Vol. 46. № 9. P. 2895–2900.

фармакоэкономика



22. Wie S.H., Kim H.W., Chang U.I. Use of gentamicin for women with community-acquired uncomplicated acute pyelonephritis caused by gentamicin-susceptible or -resistant *Escherichia coli*: 10-year experience // *Microb. Drug Resist.* 2013. Vol. 19. № 4. P. 316–322.
23. Nicolau D.P., Freeman C.D., Belliveau P.P. et al. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995. Vol. 39. № 3. P. 650–655.
24. Yen Z.S., Davis M.A., Chen S.C. et al. A cost-effectiveness analysis of treatment strategies for acute uncomplicated pyelonephritis in women // *Acad. Emerg. Med.* 2003. Vol. 10. № 4. P. 309–314.
25. Золотарев А.В., Целина М.Э. Перспективы клинко-экономического анализа в офтальмологии // *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2011. № 2. С. 78–81.
26. Sodhi A., Leung L.S., Do D.V. et al. Recent trends in the management of rhegmatogenous retinal detachment // *Surv. Ophthalmol.* 2008. Vol. 53. № 1. P. 50–67.
27. Palmer C.S., Niparko J.K., Wyatt J.R. et al. A prospective study of the cost-utility of the multichannel cochlear implant // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1999. Vol. 125. № 11. P. 1221–1228.
28. Blackhouse G., Hopkins R., Bowen J.M. et al. A cost-effectiveness model comparing endovascular repair to open surgical repair of abdominal aortic aneurysms in Canada // *Value Health.* 2009. Vol. 12. № 2. P. 245–252.
29. Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Санкт-Петербурга. Генеральное тарифное соглашение // www.spboms.ru/page/docs.
30. Гомон Ю.М., Колбин А.С., Сидоренко С.В. и др. Клинко-экономическая оценка эффективности и безопасности существующей практики проведения периоперационной антибиотикопрофилактики на основе фармакоэпидемиологического исследования в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2017. Т. 10. № 2. С. 3–11.
31. Федеральный закон «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством» от 29.12.2006 № 255-ФЗ (ред. от 03.12.2011) // www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_64871.
32. Федеральная служба государственной статистики // www.gks.ru.
33. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Узрехелидзе Д.Т. Определение порога «готовности платить» при одобрении медицинских технологий в условиях российского здравоохранения, рассчитанного на основе паритета покупательной способности // *Фармакоэкономика: теория и практика.* 2015. Т. 3. № 3. С. 5–9.

Cost-Benefit Analysis of Regimens of Antibacterial Therapy for Acute Uncomplicated Pyelonephritis

Yu.M. Gomon^{1,2}, A.S. Kolbin^{1,3}, Yu.Ye. Balykina³, M.A. Arepyeva³, S.V. Sidorenko^{4,5}, V.V. Strizheletsky^{2,3}, I.G. Ivanov^{2,3}

¹ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

² St. George the Great Martyr Hospital, Saint Petersburg

³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg

⁴ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg

⁵ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg

Contact person: Yuliya Mikhaylovna Gomon, gomonmd@yandex.ru

Relevancy. The Russian society of urologists recommends the use of fluoroquinolones as a starting mode of therapy for acute pyelonephritis in regions with the level of resistance of extrahospital uropathogens to fluoroquinolones less than 10%. Despite the resistance level in St. Petersburg in 2004 of 13%, fluoroquinolones remain first-line drugs in the treatment of patients with acute pyelonephritis at the hospitals.

Purpose. Cost-benefit analysis of different variants of empirical antibacterial therapy for uncomplicated pyelonephritis in hospital care.

Materials and methods. The calculations take into account the literature data on the effectiveness, safety, utility (Quality-Adjusted Life Days – QALDs) of the starting regime of antibacterial therapy of uncomplicated pyelonephritis with cephalosporins of the 3rd generation, fluoroquinolones, aminoglycosides and carbapenems in terms of hospital specialized medical care. The model of 'decision tree' is constructed. A list of direct and non-direct costs was compiled, on the basis of which the cost of 1 case of acute uncomplicated pyelonephritis therapy for each strategy of antibacterial therapy was calculated. The cost-utility analysis was performed.

Results and discussion. Cost-utility analysis demonstrated that the strategy of therapy of acute uncomplicated pyelonephritis gentamicin was dominated by the strategy of therapy with ciprofloxacin, as with less had a greater usefulness; dominated strategy ceftriaxone, as equal usefulness was less expensive. As for the comparison of the strategy of therapy with acute pyelonephritis gentamicin therapy ertapenem, the cost analysis showed that the additional utility of 0.001 QALDs will require an additional 16 894 680 rubles, which is higher than the threshold of willingness to pay in Russia.

Conclusions. The strategy of therapy of acute pyelonephritis with aminoglycosides including in regions with the level of resistance of the main pathogens more than 10% is not only effective and safe, but also economically feasible.

Key words: cost-utility analysis, acute pyelonephritis, antimicrobial drugs

DISCOVERYMED

XIII междисциплинарная
научно-практическая конференция
«Актуальные вопросы
урологии и гинекологии»
с симпозиумом «Проблемные вопросы
бесплодного брака»



5 декабря 2018 г. с 9.00 до 17.30

Место проведения: Санкт-Петербург,
отель Санкт-Петербург, Пироговская наб., д. 5/2

В рамках конференции пройдут практикумы амбулаторного уролога «Особенности ведения пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы», «Профилактика и метафилактика мочекаменной болезни» и гинеколога «Современные подходы к гормональной контрацепции».

!!! Оргкомитет конференции:

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





¹ Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза

² Новосибирский государственный медицинский университет

Мочекаменная болезнь и пиелонефрит: что вторично

Е.В. Кульчавеня^{1, 2}, Е.В. Брижатюк¹

Адрес для переписки: Екатерина Валерьевна Кульчавеня, urotub@yandex.ru

Актуальность. Заболеваемость мочекаменной болезнью в современном мире неуклонно растет. Воспаление и фиброз как его исход способствуют образованию камней в почках.

Материал и методы. Исследование проведено в два этапа. На первом этапе с целью выявления предпосылок к литогенезу сравнивалась концентрация общего кальция и фосфора в сыворотке крови у 12 пациентов с хроническим неспецифическим пиелонефритом и 17 пациентов с урогенитальным туберкулезом. На втором этапе изучалась эффективность Блемарена в комплексном лечении больных хроническим пиелонефритом и уратурией, для чего было сформировано две группы по 19 человек в каждой. В основной группе дополнительно к стандартной терапии назначался Блемарен.

Результаты. Длительный инфекционно-воспалительный процесс в почках независимо от этиологии приводит к повышению экскреции оксалатов, причем наиболее выражено при хроническом неспецифическом пиелонефрите ($p < 0,05$).

Экскреция мочевой кислоты, не имевшая достоверных отличий исходно в обеих группах (4,97 и 5,19 ммоль/сут), статистически значимо увеличилась у больных урогенитальным туберкулезом через три месяца приема противотуберкулезных препаратов.

Выводы. Следствием хронического инфекционно-воспалительного процесса в почках становятся нарушение минерального обмена, увеличение экскреции уратов и оксалатов. Обнаружение в моче больного хроническим пиелонефритом этих солей является показанием к назначению курса Блемарена до стойкой нормализации pH мочи и растворения солей. Включение в комплекс лечения цитратной смеси не только способствует ожидаемому исчезновению уратурии, но и снижает выраженность болевого синдрома.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит, уратурия, Блемарен

Введение

Распространенность мочекаменной болезни (МКБ) в современном мире неуклонно растет, что в значительной мере обусловлено кардинальными изменениями питания и поведения человека [1]. МКБ причиняет значитель-

ные моральные страдания, а также положительно коррелирует с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в частности ишемической болезнью сердца [2]. Кроме того, МКБ, в том числе в анамнезе, существенно повышает риск развития инфаркта

миокарда и инсульта, что показано в канадском когортном исследовании, охватившем более трех миллионов пациентов [3].

Воспаление и фиброз как его исход способствуют образованию камней в почках [4, 5]. Различные нарушения метаболизма выявлены у 91,5% больных нефролитиазом. Среди них преобладала гиперурикемия (21,1%), у каждого десятого были обнаружены гипоцитратемия и низкая кислотность мочи [6]. Некоторые исследователи рассматривают камни почек как ренальное отражение классического метаболического синдрома [7].

Материал и методы

Исследование проведено в два этапа. На первом этапе с целью выявления предпосылок к литогенезу у пациентов с хроническим инфекционно-воспалительным процессом в почках различной этиологии (12 больных хроническим неспецифическим пиелонефритом и 17 больных урогенитальным туберкулезом) оценивалась концентрация общего кальция и фосфора в сыворотке крови. На втором этапе с целью определения эффективности Блемарена в комплексном лечении больных хроническим пиелонефритом сформировано две группы по 19 пациентов в каждой. У всех больных наряду с хроническим пиелонефритом также имела место уратурия в общем анализе мочи. В основной группе дополнительно к стандартной терапии по поводу обострения хронического пиелонефрита пациенты принимали Блемарен в виде шипучих таблеток, растворенных в 200 мл воды комнатной температуры, под контролем pH мочи в течение месяца. Группу сравнения набирали путем ретроспективного анализа историй болезни. В этой группе проводилось



стандартное лечение, включающее антибиотик в соответствии с чувствительностью выделенного возбудителя. Критерии включения:

- пациенты обоего пола старше 18 лет;
- диагноз «обострение хронического пиелонефрита»;
- как минимум два рецидива за последние полгода или три в течение года, предшествовавшего включению в исследование;
- наличие в моче уратов.

Эффективность лечения определяли по следующим критериям: срок нормализации или улучшения анализов мочи, уменьшение интенсивности боли по Визуальной аналоговой шкале, прекращение роста уропатогенов. Эффективность лечения оценивали через десять и 30 дней от начала терапии.

Статистическая обработка результатов проведена на персональном компьютере с помощью пакетов статистических программ Microsoft Excel 2007 и Statistica for Windows 6.0. Значимость различий (p) оценивали, используя t-критерий Стьюдента и критерий Манна – Уитни. Частоты признаков сравнивали с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Первый этап

Средняя концентрация общего кальция в сыворотке крови у больных хроническим неспецифическим пиелонефритом и нелеченых больных урогенитальным туберкулезом достоверных различий не имела (рис. 1). Однако у больных урогенитальным туберкулезом в сравнении с больными хроническим пиелонефритом наблюдалась тенденция к гипоальбуминемии, что косвенным образом свидетельствовало о повышении уровня ионизированного кальция в сыворотке крови (рис. 2).

При сравнении суточной экскреции ряда камнеобразующих элементов (оксалатов, мочевой кислоты и фосфатов) у больных урогенитальным туберкулезом и хроническим неспецифическим пиелонефритом выяснилось, что длительный инфекционно-воспалительный процесс в почках независимо от этиологии приводит

к повышению экскреции оксалатов, причем наиболее выражено при хроническом неспецифическом пиелонефрите ($p < 0,05$). Трехмесячный курс противотуберкулезной химиотерапии способствовал увеличению экскреции оксалатов у больных урогенитальным туберкулезом на 36,2% ($p < 0,05$) (рис. 3). Гипотетически можно объяснить этот факт приемом больными туберкулезом пипразинамида, который способствует развитию гиперурикемии. Экскреция мочевой кислоты, не имевшая достоверных отличий исходно в обеих группах (4,97 и 5,19 ммоль/сут), статистически значимо увеличилась у больных урогенитальным туберкулезом через три месяца приема противотуберкулезных препаратов (рис. 4).

Оказалось, что более высокий уровень экскреции фосфатов характерен для больных хроническим пиелонефритом. У больных урогенитальным туберкулезом уровень экскреции фосфатов был в два раза ниже, чем у больных хроническим пиелонефритом, и прием противотуберкулезных препаратов не повлиял на этот параметр (рис. 5). Вместе с тем ни в одной группе не зафиксированы уреазопродуцирующая флора в моче и pH мочи $> 7,0$.

Таким образом, у больных туберкулезом мочевой системы выявлено увеличение суточной экскреции оксалатов и мочевой кислоты в процессе терапии. Оксалурия может быть связана с длительным приемом антибактериальных препаратов. Гиперурикозурия не только способствует формированию солей мочевой кислоты, но и повышает сатурацию мочи, благоприятствуя образованию кальциево-оксалатных конкрементов. Изменение суточной экскреции камнеобразующих элементов у больных туберкулезом может быть фактором риска формирования конкрементов в мочевой системе. Остается актуальным поиск эффективной профилактики камнеобразования.

Второй этап

Группы пациентов, включенных в исследование, по основным показателям были сопоставимы (таблица). При оценке эффективности непосредственных результатов лечения

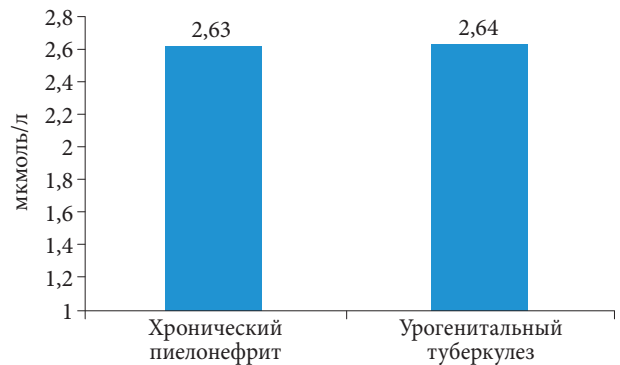


Рис. 1. Концентрация общего кальция в сыворотке крови у больных хроническим неспецифическим пиелонефритом и урогенитальным туберкулезом

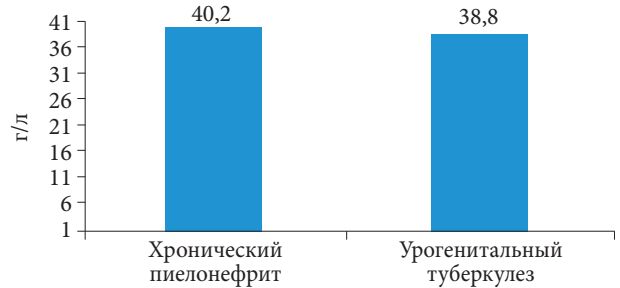


Рис. 2. Концентрация альбумина в сыворотке крови у больных хроническим неспецифическим пиелонефритом и урогенитальным туберкулезом

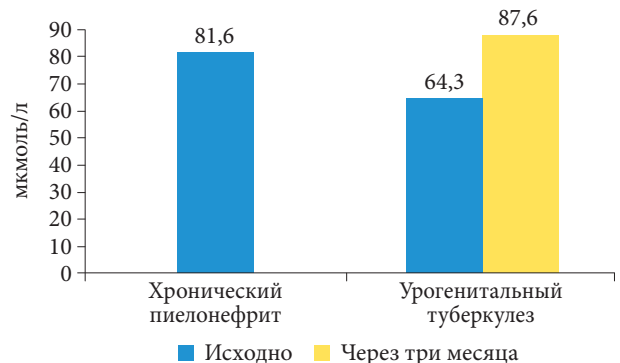


Рис. 3. Суточная экскреция оксалатов у больных хроническим неспецифическим пиелонефритом и урогенитальным туберкулезом

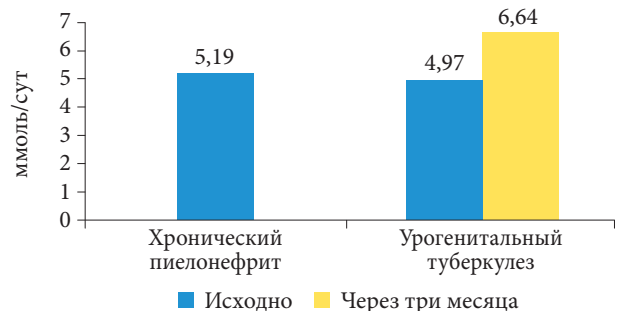


Рис. 4. Суточная экскреция мочевой кислоты у больных хроническим неспецифическим пиелонефритом и урогенитальным туберкулезом

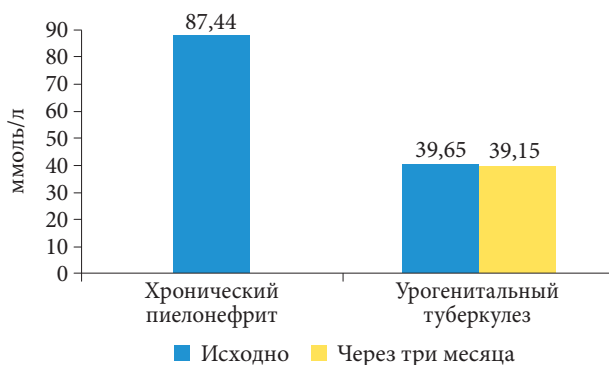


Рис. 3. Суточная экскреция фосфатов у больных хроническим неспецифическим пиелонефритом и урогенитальным туберкулезом

сразу по завершении основного курса антибактериальной терапии статистически значимых различий по снижению бактериурии и лейкоцитурии в обеих группах не обнаружено. У 12 (63,1%) пациентов основной группы и 11 (57,9%) больных группы сравнения полностью нормализовались или значительно улучшились показатели мочи (уменьшились признаки воспаления). Рост патогенных микроорганизмов в моче прекратился у 16 (84,2%) пациентов основной и 16 (84,2%) пациентов контрольной группы. Однако интенсивность боли статистически значимо снизилась только в основной группе, где пациенты оценили ее в среднем в $3,4 \pm 0,8$ балла, в то время как в груп-

пе сравнения этот показатель составил $5,4 \pm 0,5$ балла ($p < 0,05$).

Уратурия прекратилась у 13 (68,4%) больных основной группы и двоих (10,5%) пациентов группы сравнения. Оксалурия исчезла у всех пациентов основной группы и по-прежнему наблюдалась у трех (15,8%) пациентов группы сравнения.

При контрольном обследовании через месяц установлено, что в основной группе умеренная лейкоцитурия сохранялась у двух (10,5%) пациентов, а у 17 (89,5%) признаки воспаления в моче исчезли. В группе сравнения нормальное число лейкоцитов в моче отмечено у 16 (84,2%) пациентов, а у трех (15,8%) по-прежнему выявлялась лейкоцитурия. Рост уропатогенов в диагностически значимом титре имел место у трех пациентов в каждой группе. Оксалурия не обнаружена ни у одного пациента основной группы, однако оксалаты по-прежнему визуализировались в моче одного пациента группы сравнения. Соли мочевой кислоты в моче отсутствовали у всех пациентов основной группы, в то время как в группе сравнения уратурия сохранялась у 15 (78,9%) пациентов.

Обсуждение результатов

Мочекислые камни занимают небольшую долю в структуре уролитиаза – не более 15–20% [8]. Они могут образовываться как из эндогенных

источников *de novo* за счет синтеза и катаболизма нуклеиновых кислот, так и экзогенным путем из-за особенностей диеты. В частности избыточное поступление с пищей животных белков (не только мяса, но и рыбы) способствует формированию уратных конкрементов [9, 10].

Уратный литиаз потенциально может быть излечен консервативно, без инвазивных вмешательств. К факторам риска образования уратов относятся гиперурикемия, гиперурикозурия, олигурия, низкий pH мочи. Гиперурикемия является показанием к назначению ингибитора ксантиноксидазы аллопуринола. Этот фермент катализирует превращение гипоксантина в ксантин и далее в мочевую кислоту – конечный продукт пуринового обмена [8].

Уратные камни успешно поддаются литолиту и *in vitro*, и *in vivo* на фоне приема Блемарена, представляющего собой смесь сухой лимонной кислоты, гидрокарбоната калия и цитрата натрия [11, 12]. Многие исследователи подчеркивают, что комбинированное применение цитрата натрия и ингибиторов ксантиноксидазы эффективнее при уратном уролитиазе [13]. А у больных тубулоинтерстициальным нефритом в сочетании с уратным уролитиазом подобная комбинация не только приводила к хемолиту камней, но и улучшала почечную функцию [13]. Предположительно зафиксированный более выраженный эффект ослабления интенсивности боли у больных хроническим неспецифическим пиелонефритом на фоне приема Блемарена объясняется минимизацией повреждающего действия солей на паренхиму почек.

Обнаружено, что при кальций-оксалатной форме МКБ гиперурикемия способствует появлению кристаллов оксалата кальция в моче [14]. Установлена целесообразность назначения Блемарена перед дистанционной ударно-волновой литотрипсией, поскольку прием этого препарата приводит к уменьшению размеров конкрементов и снижению их плотности. В результате у 86,7% больных уратным уролитиазом, получавших в предоперационном периоде курс Блемарена, дезинтеграция камня почки была проведена за один сеанс,

Характеристика пациентов с хроническим пиелонефритом в стадии обострения и уратурией, принявших участие в исследовании (n = 38)

Показатель	Основная группа (n = 19)	Группа сравнения (n = 19)	p
Мужчины, абс. (%)	7 (36,8)	7 (36,8)	> 0,05
Женщины, абс. (%)	12 (63,2)	12 (63,2)	> 0,05
Средний возраст, лет	43,2 ± 2,4	41,1 ± 5,7	> 0,05
Интенсивность боли по Визуальной аналоговой шкале, средний балл	7,8 ± 3,2	7,2 ± 3,4	> 0,05
Рост патогенной микрофлоры в средней порции самостоятельно выпущенной мочи в титре не менее 10 ⁴ КОЕ/мл, абс. (%):			
■ <i>Escherichia coli</i>	14 (73,7)	13 (68,5)	> 0,05
■ <i>Enterobacter</i> spp.	3 (15,8)	2 (10,5)	> 0,05
■ <i>Klebsiella</i> spp.	2 (10,5)	4 (21,0)	> 0,05
Всего	19 (100,0)	19 (100,0)	> 0,05
Лейкоцитурия (более 15 клеток в поле зрения), абс. (%)	19 (100,0)	19 (100,0)	> 0,05
Уратурия, абс. (%)	19 (100,0)	19 (100,0)	> 0,05
Оксалурия, абс. (%)	4 (21,0)	3 (15,8)	> 0,05

НЕ ДЕРЖИ КАМЕНЬ В ПОЧКАХ



Реклама.

Блемарен®

из группы щелочных цитратов

Применяется при камнях
в почках:

- ✓ Уратных
- ✓ Оксалатных
- ✓ Смешанных*



* При содержании оксалатов менее 25%.
Регистрационное удостоверение ЛСР – 001331/07 от 28.06.2007.

Тест-полоски для определения
pH мочи в комплекте!

115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 306.
Тел.: +7 (499) 579-33-70
www.esparma.ru

esparma®

Сделано в Германии



а в контрольной группе, где операцию выполняли без предшествующего уролитоллиза, этот показатель был существенно ниже – 65,5% [15]. Подтверждена высокая эффективность Блемарена, особенно в сочетании с аллопуринолом, в метафилактике мочекислых камней почек [16]. Гипоцитратемия сегодня рассматривается как ведущий пункт нарушения обмена веществ у больных кальций-оксалатными камнями и встречается у 60% таких больных [1]. Мочекислые камни формируются в кислой среде, поэтому необходимо употреблять в пищу фрукты и овощи, избегая, однако, избытка шпината, грибов, спаргауса, зеленого горошка [17]. Сладкая кукуруза тоже должна быть исключена, поскольку способствует гиперурикемии [1]. Сок дыни, апельсина, лимона, лайма повышает уровень цитратов в крови и снижает риск образования камней [1]. Употребление в пищу свежих фруктовых соков предотвращает образование камней не только благодаря увеличению объема мочи, но и за счет высокого содержания в них калия и лимонной кислоты. Цитраты профилактируют образование мочевого камня двумя путями. Во-первых, они связывают кальций, что снижает сатурацию мочи. Во-вторых, связывают кристаллы оксалата кальция и тем самым способствуют прекращению их роста [18]. Ведущий фактор патогенеза мочекислых камней – низкий pH мочи. Поэтому цитрат калия, нормализующий кислотность мочи, – основополагающий компонент в лечении больных мочекислым уролитиазом [17]. Проспективные рандомизированные контролируемые исследования показали, что прием калия цитрата

уменьшает вероятность формирования кальций-оксалатных камней [19]. При этом был отмечен пролонгированный эффект от цитратной смеси, сохранявшийся до трех лет [20]. Накоплен значительный опыт применения Блемарена у больных уратным уролитиазом. В исследовании С.Н. Калининой и соавт. у 58,3% больных с камнями мочеточников достигнут полный литолиз на фоне цитратной терапии Блемареном [21]. Аналогичные результаты получены П.В. Глыбочко и соавт.: двухмесячный курс цитратной терапии завершился полным растворением уратных камней мочеточников у 72% пациентов [22]. В Российской Федерации, особенно в Сибири и на Дальнем Востоке, наблюдается неблагоприятная эпидемическая ситуация по туберкулезу [23]. Туберкулезный очаг воспаления может заживать посредством имбибирования солями кальция, во фтизиатрии существует понятие «туберкулезные очаги в фазе обызвествления». Подобный очаг обызвествления в почке ошибочно может быть диагностирован как МКБ. Выполнение литотрипсии в этом случае чревато фатальными последствиями. Если урогенитальный туберкулез сочетается с хроническим пиелонефритом и МКБ, что бывает нередко, то отсутствие эффекта от стандартной антибактериальной терапии объясняют резистентностью уропатогенов [24]. В стандартную полихимиотерапию туберкулеза входит пиразинамид, который может вызывать такой побочный эффект, как повышение уровня мочевой кислоты в плазме крови. В проводимом исследовании у больных урогенитальным туберкулезом

через три месяца приема противотуберкулезных препаратов статистически значимо выросла экскреция мочевой кислоты. Выявленная закономерность служит основанием для введения в комплекс лечения больных туберкулезом цитратных смесей, например Блемарена. Исследование показало, что длительный инфекционно-воспалительный процесс в почках независимо от этиологии приводит к повышению экскреции оксалатов, причем при хроническом неспецифическом пиелонефрите выраженнее, чем при урогенитальном туберкулезе. Не вызывает сомнения, что МКБ может осложниться вторичным пиелонефритом, резистентным к стандартной терапии за счет формирования биопленок на поверхности конкремента. Однако этот процесс обоюдно-направленный – хронический пиелонефрит любой этиологии также способствует формированию кристаллов солей, что усугубляет воспалительный процесс и усиливает интенсивность боли. Установленный факт позволяет рекомендовать литолитическую терапию пациентам с пиелонефритом.

Выводы

Хронический инфекционно-воспалительный процесс в почках приводит к нарушению минерального обмена, увеличивает экскрецию уратов и оксалатов. Обнаружение в моче больного хроническим пиелонефритом этих солей является показанием к назначению курса Блемарена до стойкой нормализации pH мочи и растворения солей. Включение в комплекс лечения цитратной смеси не только способствует ожидаемому исчезновению уратурии, но и снижает выраженность болевого синдрома. ☺

Литература

- Gul Z., Monga M. Medical and dietary therapy for kidney stone prevention // Korean J. Urol. 2014. Vol. 55. № 12. P. 775–779.
- Evan A.P., Worcester E.M., Coe F.L. et al. Mechanisms of human kidney stone formation // Urolithiasis. 2015. Vol. 43. Suppl. 1. P. 19–32.
- Tang J., Chonchol M.B. Vitamin D and kidney stone disease // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2013. Vol. 22. № 4. P. 383–389.
- Singh P., Enders F.T., Vaughan L.E. et al. Stone composition among first-time symptomatic kidney stone formers in the community // Mayo Clin. Proc. 2015. Vol. 90. № 10. P. 1356–1365.
- Alexander R.T., Hemmelgarn B.R., Wiebe N. et al. Kidney stones and cardiovascular events: a cohort study // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2014. Vol. 9. № 3. P. 506–512.
- Ando R., Nagaya T., Suzuki S. et al. Kidney stone formation is positively associated with conventional risk factors for coronary heart disease in Japanese men // J. Urol. 2013. Vol. 189. № 4. P. 1340–1346.
- Boonla C., Tosukhowong P., Spittau B. et al. Inflammatory and fibrotic proteins proteomically identified as key protein constituents



- in urine and stone matrix of patients with kidney calculi // Clin. Chim. Acta. 2014. Vol. 429. P. 81–89.
8. Малхасян В.А., Семенякин И.В., Иванов В.Ю., Попова А.С. Консервативная терапия уратного литиаза. Обзор литературы // Медицинский совет. 2015. № 4. С. 92–95.
 9. Reddy S.T., Wang C.Y., Sakhaee K. et al. Effect of low-carbohydrate high-protein diets on acid-base balance, stone-forming propensity, and calcium metabolism // Am. J. Kidney Dis. 2002. Vol. 40. № 2. P. 265–274.
 10. Fellstrom B., Danielson B.G., Karlstrom B. et al. Effects of high intake of dietary animal protein on mineral metabolism and urinary supersaturation of calcium oxalate in renal stone formers // Br. J. Urol. 1984. Vol. 56. № 3. P. 263–269.
 11. Глыбочко П.В., Григорян В.А., Руденко В.И. и др. Особенности лечения рецидива уратного нефролитиаза // Терапия. 2017. № 4. С. 93–101.
 12. Попков В.М., Усанов Д.А., Ребров В.Г. и др. Влияние переменного магнитного поля на литолиз in vitro мочевых камней в водных растворах Блемарена // Урология. 2016. № 4. С. 15–19.
 13. Батюшин М.М. Применение Блемарена в сочетании с урикозстатиками для лечения гиперурикемического тубулоинтерстициального нефрита в сочетании с уратным уролитиазом // Клиническая нефрология. 2017. № 4. С. 33–36.
 14. Константинова О.В., Шадеркина В.А. Кристаллурия при мочеислом и кальций-оксалатном уролитиазе // Экспериментальная и клиническая урология. 2015. № 2. С. 84–87.
 15. Аль-Шукри С.Х., Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В. Литолитическая терапия уратного нефролитиаза // Урология. 2016. № 2. С. 23–27.
 16. Константинова О.В., Яненко Э.К., Шадеркина В.А. Метафлактика мочеислых камней почек // Экспериментальная и клиническая урология. 2016. № 3. С. 116–119.
 17. Pearle M.S., Goldfarb D.S., Assimos D.G. et al. Medical management of kidney stones: AUA guideline // J. Urol. 2014. Vol. 192. № 2. P. 316–324.
 18. Penniston K.L., Nakada S.Y., Holmes R.P., Assimos D.G. Quantitative assessment of citric acid in lemon juice, lime juice, and commercially-available fruit juice products // J. Endourol. 2008. Vol. 22. № 3. P. 567–570.
 19. Barcelo P., Wuhl O., Servitge E. et al. Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis // J. Urol. 1993. Vol. 150. № 6. P. 1761–1764.
 20. Robinson M.R., Leitao V.A., Halebian G.E. et al. Impact of long-term potassium citrate therapy on urinary profiles and recurrent stone formation // J. Urol. 2009. Vol. 181. № 3. P. 1145–1150.
 21. Калинина С.Н., Кореньков Д.Г., Мелконян А.Б. Опыт применения цитратной смеси Блемарен у больных с камнями мочеточников // Клиническая нефрология. 2013. № 5. С. 30–32.
 22. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М. и др. Современная консервативная (цитратная) терапия при уратных камнях мочеточников // Урология. 2014. № 5. С. 10–13.
 23. Кульчавеня Е.В., Чередниченко А.Г., Неймарк А.И., Шевченко С.Ю. Частота встречаемости госпитальных уропатогенов и динамика их чувствительности // Урология. 2015. № 2. С. 13–16.
 24. Кульчавеня Е.В., Хомяков В.Т. Туберкулез внелегочной локализации в Западной Сибири // Туберкулез и болезни легких. 2003. Т. 80. № 4. С. 13–15.

Urolithiasis and Pyelonephritis: What is the Secondary

Ye.V. Kulchavenya^{1,2}, Ye.V. Brizhatyuk¹

¹ Novosibirsk Tuberculosis Research Institute

² Novosibirsk State Medical University

Contact person: Yekaterina Valeryevna Kulchavenya, urotub@yandex.ru

Relevancy. The incidence of urolithiasis is growing steadily in the modern world. Inflammation and fibrosis as its outcome contribute to the formation of kidney stones.

Material and methods. The study was conducted in two stages. At the first stage, the serum concentrations of total calcium and phosphorus in 12 patients with chronic nonspecific pyelonephritis and 17 patients with urogenital tuberculosis were compared in order to identify the prerequisites for lithogenesis. At the second stage, the effectiveness of Blemaren in the complex treatment of patients with chronic pyelonephritis and uraturia was studied, for which two groups of 19 people in each were formed. In the main group the patients took Blemaren in addition to standard therapy.

Results. Long-term infectious and inflammatory process in the kidneys leads to increased excretion of oxalates regardless of etiology, and most manifested in chronic nonspecific pyelonephritis ($p < 0.05$). Uric acid excretion, which had no significant differences initially in both groups (4.97 and 5.19 mmol/day), significantly increased in patients with urogenital tuberculosis after three months of taking anti-tuberculosis drugs.

Summary. Chronic infectious and inflammatory process in the kidneys leads to a violation of mineral metabolism increases the excretion of urates and oxalates. Detection of these salts in the urine of a patient with chronic pyelonephritis should be the reason for the appointment of the course of Blemaren till the stable normalization of the urine pH and dissolution of salts. The inclusion of citrate mixture in the treatment complex not only leads to the expected disappearance of uraturia, but as well reduces the severity of pain syndrome.

Key words: chronic pyelonephritis, uraturia, Blemaren

Урология



Сравнение эффективности дутастерида и финастерида в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Е.Н. Ионов

Адрес для переписки: Евгений Николаевич Ионов, ionov_e@mail.ru

В статье представлены результаты открытого проспективного исследования, проведенного в условиях амбулаторного приема урологом поликлиники с целью оценки клинической эффективности и экономической целесообразности применения дутастерида и финастерида в лечении пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Несмотря на довольно большое количество публикаций по данной теме, актуальность исследования обуславливает тот факт, что большинство больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы – пенсионеры, вынужденные выбирать эффективное, но в то же время доступное лекарство.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, финастерид, дутастерид, блокаторы 5-альфа-редуктазы

Введение

Дутастерид и финастерид – препараты для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы из группы блокаторов 5-альфа-редуктазы. Дутастерид подавляет активность изоферментов 5-альфа-редуктазы первого и второго типа, ответственных за превращение тестостерона в дигидротестостерон – основной андроген, ответственный за развитие гиперплазии железистой ткани

простаты [1]. Финастерид – специфический ингибитор 5-альфа-редуктазы второго типа и соответственно тоже подавляет образование дигидротестостерона [2]. Известно, что 5-альфа-редуктаза первого типа экспрессируется в небольших количествах и малоактивна в предстательной железе, но обеспечивает основную долю активности фермента в других тканях, например коже и печени. А 5-альфа-редуктаза второ-

го типа экспрессируется и действует в основном в простате. Лечебный эффект препаратов развивается постепенно в течение 6–12 месяцев. Продолжительное лечение финастеридом снижает концентрацию дигидротестостерона в крови примерно на 70%, а дутастеридом – на 95%, однако концентрация обоих препаратов в предстательной железе одинакова – около 85–90% [3]. Результаты применения и финастерида, и дутастерида, по данным литературы, в целом положительные. Однако не ясно, насколько целесообразно в реальной клинической практике использовать дутастерид, более современный и дорогостоящий по сравнению с финастеридом.

Цель исследования

Сравнение клинической эффективности и экономической целесообразности применения дутастерида и финастерида в лечении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Материал и методы

Открытое проспективное исследование проведено с 10.09.2015 по 10.09.2016 в условиях амбула-



Таблица 1. Показатели больных основной группы, получавших дутастерид и тамсулозин

Идентификатор пациента*	Возраст, лет	Объем простаты, см ³		Объем остаточной мочи, см ³		IPSS, суммарный балл	
		исходно	через шесть месяцев	исходно	через шесть месяцев	исходно	через шесть месяцев
1	67	81	62	73	15	20	13
2	76	48	41	3	7	20	13
3	65	48	42	132	106	23	16
4	69	66	41	57	0	10	6
5	72	81	62	73	15	20	13
6	74	48	41	3	7	14	10
7	56	56	50	132	106	23	19
8	60	66	41	57	0	11	6
9	63	55	47	60	30	15	12
10	71	66	56	20	17	19	15
Итого (среднее значение)	67,3	61,5±12,6	48,3±8,7	61±45,7	30,3±40,8	17,5±4,7	12,3±4,1

* Пациент № 11 выбыл из исследования в связи с развившимся побочным эффектом на фоне приема дутастерида.

Таблица 2. Показатели больных контрольной группы, получавших финастерид и тамсулозин

Идентификатор пациента	Возраст, лет	Объем простаты, см ³		Объем остаточной мочи, см ³		IPSS, суммарный балл	
		исходно	через шесть месяцев	исходно	через шесть месяцев	исходно	через шесть месяцев
12	63	56,0	48,0	118	60	24	15
13	67	86,0	75,0	10	0	15	13
14	77	45,2	40,0	12	3	16	15
15	81	56,0	48,0	25	15	14	11
16	69	58,6	57,4	160	74	20	8
17	56	59,0	35,5	17	0	18	10
18	81	75,0	53,6	240	11	25	10
19	55	56,0	48,0	100	50	20	11
20	67	86,0	75,0	20	19	12	10
21	70	45,2	40,0	50	30	12	12
22	72	56,0	48,0	69	30	14	10
23	79	58,6	57,4	40	20	9	5
24	81	59,0	35,5	19	12	8	8
25	68	75,0	53,6	89	52	20	15
Итого (среднее значение)	70,4	62,2±13,1	51,1±12,4	69,2±67	26,9±23	16,2±5,1	10,9±2,9

Урология



торного приема урологом поликлиники городской клинической больницы № 11 (Рязань).

В исследовании приняли участие 25 больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы первой-второй стадии, не подлежащих хирургическому лечению. Все пациенты были проинформированы о вариантах возможного лечения и подписали добровольное информированное согласие.

Пациенты были разделены на две группы: основную и контрольную. В основной группе (n = 11) назначалась комбинация альфа-1-адреноблокатора тамсулозина и ингибитора 5-альфа-редуктазы второго поколения дутастерида 0,5 мг один раз в день. Контрольная группа (n = 14) получила стандартное сочетание альфа-1-адреноблокатора тамсулозина с ингибитором 5-альфа-редуктазы первого поколения финастеридом 5 мг один раз в день.

Эффективность терапии оценивалась на основании выраженности симптомов нижних мочевых путей по Международной шкале оценки симптомов заболеваний предстательной

железы (International Prostate Symptom Score – IPSS), пальцевого ректального исследования, уровня простатического специфического антигена в крови, трансабдоминального ультразвукового исследования с определением объема простаты и объема остаточной мочи. Пациенты обследовались при первичном обращении и через шесть месяцев от начала лечения, когда оценивались результаты терапии.

В большинстве случаев препараты переносились хорошо, однако один пациент из основной группы выбыл в связи с побочным эффектом, развившемся на фоне применения дутастерида.

Результаты и их обсуждение

В обеих группах наблюдалось сопоставимое уменьшение объема предстательной железы (в среднем на 13,2 и 11,1 см³ соответственно) и количества остаточной мочи (на 30,3 и 42,3 мл соответственно) – после лечения данный параметр в обеих группах оказался в пределах нормы (табл. 1 и 2). При оценке выраженности симптомов нижних мочевых путей тоже отмечалась положительная

динамика – суммарный балл по шкале IPSS уменьшился с 17,5 до 12,3 в группе дутастерида и с 16,2 до 10,9 в группе финастерида. Показатели лечения в обеих группах были оценены как сопоставимые, положительные. В связи с малой выборкой дополнительная статистическая обработка материала не проводилась.

Выводы

Финастерид и дутастерид оказывают сравнимый эффект. Дутастерид 0,5 мг принимается по одной капсуле ежедневно, финастерид 5 мг – по одной таблетке также ежедневно. Курс лечения обоими препаратами длительный, не менее шести месяцев. Применение как дутастерида, так и финастерида позволяет снизить объем простаты и остаточной мочи, уменьшить выраженность симптомов (по IPSS), улучшить самочувствие пациентов. Однако дутастерид в среднем в пять – семь раз дороже финастерида, поэтому использование дутастерида (по результатам данной работы) представляется экономически нецелесообразным. ☺

Литература

1. Аводарт. Инструкция по применению // www.grls.rosminzdrav.ru.
2. Пенестер. Инструкция по применению // www.grls.rosminzdrav.ru.

3. Gravas S., Bachmann A., Descazeaud A. et al. Guidelines on the management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO) / European Association of Urology, 2014 // www.uroweb.org/wp-content/uploads/Non-Neurogenic-Male-LUTS_2705.pdf.

Comparison of Dutasteride and Finasteride Effectiveness in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia

Ye.N. Ionov

City Clinical Hospital № 11, Ryazan

Contact person: Yevgeny Nikolayevich Ionov, ionov_e@mail.ru

The article presents the results of the open prospective study conducted in an outpatient clinic urologist with the aim to assess the clinical efficacy and economic feasibility of dutasteride and finasteride use in the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia. Despite the rather large number of publications on this topic, the relevance of the study is determined by the fact that the most part of the patients with benign prostatic hyperplasia are pensioners, who had to choose an effective, but at the same time affordable medicine.

Key words: benign prostatic hyperplasia, finasteride, dutasteride, 5-alpha-reductase blockers



5-я научно-практическая конференция урологов Северо-Западного федерального округа

18–19 апреля 2019 г.

Организаторы конференции

- Российское общество урологов
- Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
- Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Место проведения

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17

Президент конференции

С.Ф. Багненко, академик РАН, профессор, ректор Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Председатель оргкомитета конференции

С.Х. Аль-Шукри, профессор, заведующий кафедрой урологии Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, главный уролог Северо-Западного федерального округа, заслуженный врач РФ

Секретарь оргкомитета конференции

И.В. Кузьмин, профессор кафедры урологии Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Основные научные вопросы конференции

- Организация урологической помощи
- Онкоурология
- Мочекаменная болезнь
- Современные методы хирургического лечения урологических заболеваний
- Диагностика и лечение инфекционно-воспалительных заболеваний мочевых и мужских половых органов
- Нейроурология
- Клиническая андрология
- Детская урология

Заявки на доклады и материалы для публикации (тезисы докладов) принимаются оргкомитетом конференции до 20 марта 2019 г. по электронной почте urolog.kaf@mail.ru.

Заявка на доклад должна содержать название доклада, фамилии и инициалы всех авторов, их ученые степени, должности и место работы, фамилию и контактные данные (телефон, электронная почта) докладчика.

Требования для представления тезисов докладов

Шрифт Times New Roman, размер 12, междустрочный интервал 1,5, поля по каждому краю 2 см, объем тезисов не более двух страниц, указываются фамилии и инициалы авторов, ученые степени, место работы (организация).

Авторам тезисов обязательно указывать свои контактные данные – электронную почту и телефон.

Материалы конференции будут опубликованы в журнале «Урологические ведомости».

Видеосессия

В рамках конференции планируется отдельная видеосессия. Для подачи заявки на участие в видеосессии необходимо предоставить видео с интересными операциями, клиническими случаями и т.п.

Требования к предоставляемым материалам

Длительность фильма не более 10 минут, размер видеофайла менее 1 Гб, название файла: ФамилияДокладчика.AVI.

Видеофайлы можно переслать с помощью файлообменных сервисов <http://disk.yandex.ru> и <http://drive.google.com>.

Ссылку на видеофайл следует отправить по электронной почте kuzminigor@mail.ru с заголовком ВИДЕО ДокладчикФИО, а в теле письма еще раз продублировать название и авторов доклада.

Конференция молодых ученых

Требования к докладчикам на секции молодых ученых – возраст не более 35 лет.

Формы участия

1. Публикация тезисов + устное сообщение (не более 5 слайдов в течение 5 минут и ответы на вопросы из зала в течение 3 минут).
2. Публикация тезисов + стендовый доклад (постер).
3. Публикация тезисов.

Контакты для участников:

urolog.kaf@mail.ru; kuzminigor@mail.ru

Веб-ссылка:

<https://www.uroweb.ru/event/v-yubileynaya-nauchno-prakticheskaya-konferentsiya-urologov-severo-zapadnogo-regiona>



Современные тенденции в лечении преждевременной эякуляции

С.К. Яровой^{1,2}, Р.А. Хромов², О.В. Джалилов¹

Адрес для переписки: Сергей Константинович Яровой, uroweb@yandex.ru

¹ Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, Москва

² Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева, Москва

В статье анализируется литература по проблеме диагностики и лечения преждевременной эякуляции. Обсуждаются классификация и современные представления о патогенезе этого нарушения. Ключевыми считаются функциональные изменения коры головного мозга и гиперчувствительность головки полового члена. Имеются сведения о возможном генетически обусловленном компоненте данного полового расстройства, а также о связи с андрогенным профилем. Основным методом объективной диагностики преждевременной эякуляции признается биотензиометрия головки полового члена. В статье подробно излагаются важнейшие современные способы коррекции преждевременной эякуляции. Отмечается нецелесообразность выполнения циркумцизио, приводятся показания к денервации головки полового члена. В настоящее время предпочтение отдается медикаментозным способам коррекции преждевременной эякуляции. Всесторонне рассматривается доказательная база ингибиторов обратного захвата серотонина и ингибиторов фосфодиэстеразы пятого типа. Отдельно выделяются преимущества дапоксетина – нового препарата для терапии преждевременной эякуляции из группы ингибиторов обратного захвата серотонина.

Ключевые слова: преждевременная эякуляция, ингибиторы фосфодиэстеразы пятого типа, ингибиторы обратного захвата серотонина, дапоксетин

Преждевременная эякуляция – симптом или нозология (к вопросу о патогенезе и диагностике)

На сегодняшний день существует несколько определений преждевременной эякуляции, предложенных разными профессиональными организациями. С 2017 г. в ежегод-

ных рекомендациях Европейской ассоциации урологов приводится определение, сформулированное Международным обществом по сексуальной медицине в 2014 г. Оно отражает новые диагностические критерии преждевременного семяизвержения: неспособность

задержать эякуляцию, быстрая эякуляция (время наступления семяизвержения) до интродукции (*ejaculatio ante portas*) или во время коитуса (*ejaculatio prae cox*), отрицательные психоэмоциональные последствия для обоих партнеров. На важности данного пункта акцентируют внимание L. Canat и соавт. (2018) [1].

Анализируя определение, целесообразно отметить два принципиальных аспекта. Первый – стойкость нарушения во времени. Единичный эпизод, а также повторные эпизоды раннего семяизвержения, по мнению многих авторитетных андрологических ассоциаций, не могут быть расценены как признаки, позволяющие установить диагноз преждевременной эякуляции. Второй аспект – большая роль субъективности при диагностике этого нарушения. Объективная проверка жалоб крайне затруднительна, а по сути практически невозможна. Один пациент считает, что его половая жизнь неполноценна, а его партнерша утверждает, что не испытывает удовлетворения. Другой мужчина с аналогичными симптомами может не расценивать происходящее как проблему, особенно если его партнершу все устраивает. Таким образом, ключевым моментом является не сам факт раннего семяизвержения, а нервно-психические расстройства личности, связанные с непрерывными мыслями о половой несостоятельности.



С учетом неточности определений и клинической картины заболевания в классификацию были добавлены две формы преждевременной эякуляции: субъективная и вариабельная. К субъективной форме преждевременной эякуляции относят случаи, когда половой акт по времени укладывается в рамки средней нормы или превышает ее, но субъективно пациенту кажется недостаточным для удовлетворения партнерши. К вариабельной форме преждевременной эякуляции относят нерегулярные эпизоды преждевременной эякуляции у пациента, которые чередуются с нормальными по продолжительности половыми актами. При определении субъективной и вариабельной форм преждевременной эякуляции велика роль личных (субъективных) ощущений пациента. Таким образом, преждевременная эякуляция, лежащая на стыке двух клинических дисциплин – урологии (андрологии) и психиатрии, ближе к психиатрии. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра данное расстройство классифицируется в разделе F «Психические заболевания и нарушения». Однако пациенты традиционно обращаются за помощью к урологу или андрологу, который зачастую назначает психотропные препараты. Это едва ли не единственный случай, когда врач хирургической специальности рекомендует принимать психотропные средства в качестве базовой лекарственной терапии заболевания. Выделяют первичную и вторичную преждевременную эякуляцию. Этиология первичной и вторичной форм преждевременной эякуляции различна. Первичная, она же врожденная или идиопатическая, возникает с началом половой жизни, отличается стойкостью во времени и отсутствием видимых причин. В основе патогенеза первичной преждевременной эякуляции лежат неврологические аномалии – гиперчувствительность головки полового члена [2], а основную роль,

скорее всего, играет гипервозбудимость соответствующих центров головного мозга. Новейшие нейрофизиологические исследования подтверждают доминирующую роль функциональных расстройств центральной нервной системы в патогенезе первичной преждевременной эякуляции [3, 4]. Врожденные анатомические аномалии, например короткая уздечка полового члена (*frenulum breve*), также могут быть причиной развития первичной формы преждевременной эякуляции. Вторичная преждевременная эякуляция – приобретенное заболевание. У пациента имел место период жизни, когда длительность полового акта, по его субъективной оценке, была нормальной. В качестве возможных причин развития вторичной формы преждевременной эякуляции указываются эректильная дисфункция, гипертиреоз, хронический простатит [5], всевозможные варианты нарушения психоэмоциональной сферы (прежде всего депрессии) [6], гормональные и неврологические нарушения, в частности болезнь Паркинсона [7]. Н.Л. Khan и соавт. (2018) указывают на связь изменений структуры рецепторов к андрогенам, повышенного уровня тестостерона и предрасположенности к преждевременной эякуляции у пациентов, страдающих сахарным диабетом [8]. Y. Yildiz и соавт. (2018) искали связь между физической активностью мужчины и преждевременной эякуцией и доказали, что малоподвижный образ жизни сопровождается высоким риском развития преждевременной эякуляции [9]. Дальше всех в поисках органических причин вторичной преждевременной эякуляции зашли, на наш взгляд, F. Guo и соавт. (2017). По их мнению, вероятность преждевременной эякуляции отрицательно коррелирует со средней толщиной коры правой медиальной орбитофронтальной области, правой прецентральной извилины, левой лобной коры, а выраженность – со средней толщиной коры левой хвостовой средней лобной коры

[10]. Несмотря на то что результаты подтверждены статистическим анализом ($p=0,003-0,04$), обнаруженные корреляции пока представляются дискуссионными. Не ясно, как расценивать изменение толщины коры головного мозга и как реагировать на эти находки практическому врачу.

Описано множество причин развития вторичной преждевременной эякуляции, и создается впечатление, что этиология этого состояния до конца не изучена. Однако ни при одном из вышеуказанных заболеваний/состояний преждевременная эякуляция не рассматривается как характерный симптом. С нашей точки зрения, в таком случае имеет место не вторичное заболевание (то есть осложнение основной нозологии) и не симптом/синдром основного заболевания, а классическая психосоматика – по типу дискинезии или нейрогенной дисфункции. Тогда все становится на свои места. Как любое другое психосоматическое расстройство, преждевременная эякуляция сначала четко соотносится с причинным фактором. Но в дальнейшем, если ситуация не разрешилась полностью, а только уменьшилась выраженность/актуальность, психосоматические нарушения начинают постепенно расширять круг причин, в ответ на которые они возникают. В конце концов они начинают «жить своей жизнью», полностью утрачивая связь с возможными объективными причинами. По такому принципу развиваются, например, гипертоническая болезнь или язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Первоначально кризы или язвы имеют четкую привязку к стрессовым ситуациям. Иногда это даже специально подчеркивается в диагнозе – «острая стрессовая язва». Далее обострения развиваются просто при большой нагрузке с незначительным эмоциональным компонентом или даже вовсе без него, под конец в качестве провоцирующего фактора начинают называть все что угодно, вплоть до погоды и времени года – всем



известные весенние/осенние обострения язвенной болезни и повышение артериального давления при циклонах.

С целью объективизации диагноза многие специалисты стали применять опросники. Упорядоченности действительно прибавилось, объективизма – нет. Ситуация нормальная для психиатрии, но казуистическая для урологии. Во-первых, пациента никто не ограничивает в его фантазиях, а во-вторых, остается нерешенным самый сложный вопрос – как интерпретировать результат. В литературе также встречаются идеи комбинированного использования сразу двух тестов/опросников, например с целью выявления эректильной дисфункции, нередко сочетающейся с преждевременной эякуляцией [11].

Общепринятого научным сообществом опросника или шкалы оценки результата, по аналогии с Международной шкалой оценки симптомов заболеваний предстательной железы (International Prostate Symptom Score), на сегодняшний день все еще нет. Наибольшее распространение в клинической практике получили Опросник для диагностики преждевременной эякуляции (Premature Ejaculation Diagnostic Tool), Арабский индекс преждевременной эякуляции (Arabic Index of Premature Ejaculation) и др. В России для диагностики преждевременной эякуляции может быть использован опросник КриПС, разработанный профессором Н.Д. Ахвледиани. По данным его научной работы, точность полученных результатов составляет 93%.

Таким образом, сведения об эпидемиологии изучаемого нарушения противоречивы. По самым пессимистичным оценкам, преждевременная эякуляция отмечается у 30–40% сексуально активных мужчин [12]. Тогда возникает другой вопрос: если преждевременная эякуляция наблюдается у каждого третьего мужчины, не сопровождается морфологическими изменениями и не прогрессирует, может быть, это вариант нормы? И все дело в чисто психиатрических проблемах – завь-

шенных требованиях, неспособности найти компромисс с партнершей, маниакальности или ипохондрии? Однозначные и обоснованные ответы пока отсутствуют.

Один из наиболее объективных и основных в настоящее время методов диагностики преждевременной эякуляции – биотезиометрия головки полового члена, которая позволяет определить порог чувствительности. Подробное и всестороннее обоснование целесообразности проведения биотезиометрии головки полового члена для объективной диагностики преждевременной эякуляции приводят L. Guo и соавт. (2017) [13].

Альтернативой биотезиометрии головки полового члена является лидокаиновый тест, который, по мнению Н.Д. Ахвледиани, существенно уступает биотезиометрии в диагностической ценности, а в связи с возможным развитием аллергических реакций не применим у ряда пациентов [14].

Несмотря на большую распространенность заболевания, пациенты не так часто обращаются за помощью к специалистам. Безусловно, последние годы наблюдается рост интереса профессионального сообщества к этой патологии, тем не менее рекомендованные методы диагностики (анкеты-опросники, биотезиометрия) не всегда доступны врачам, а ведущую роль при постановке диагноза играют физикальный осмотр и анамнестические данные.

Современные подходы к коррекции преждевременной эякуляции

На сегодняшний день предложено множество методик коррекции преждевременной эякуляции. Их можно разделить на две большие группы. Первая – снижение чувствительности головки полового члена. Вторая – воздействие на центральную нервную систему и психоэмоциональную сферу. Как первая, так и вторая группа включают в себя медикаментозные (фармакологические) и немедикаментозные (хирургические, психотерапевтические и т.д.) методы.

Немедикаментозное лечение

Одной из основных причин преждевременной эякуляции долгое время считались чрезмерное развитие крайней плоти и/или короткая уздечка полового члена. Из этого предположения следовал вывод о целесообразности выполнения циркумцизио таким пациентам. Иногда в качестве аргумента в пользу оперативного лечения указывался положительный селективный лидокаиновый тест, то есть нанесение местного анестетика на уздечку и нижнюю часть головки полового члена [15]. L. Gallo (2017) оценил эффективность данного подхода, отметив полное и стойкое исчезновение жалоб (через шесть месяцев и позднее после операции) только у 13% мужчин. Несмотря на неприемлемо низкую эффективность, автор не рекомендовал полностью отказываться от циркумцизио для лечения преждевременной эякуляции, считая такую операцию возможной у отдельных пациентов [16].

Все сомнения на предмет целесообразности выполнения циркумцизио при преждевременной эякуляции развеял новейший метаанализ, выполненный Y. Yang и соавт. (2018). Авторы изучили результаты 12 исследований, включающих суммарно 10 тыс. пациентов, перенесших циркумцизио, и 11,5 тыс. больных, которым оперативное лечение не проводилось. Результат вполне однозначен: циркумцизио не оказывает желаемого лечебного эффекта. Достоверное различие между группами состоит лишь в том, что пациенты, перенесшие циркумцизио, реже отмечали боль при половом акте [17].

При подтвержденной биотезиометрией или полным лидокаиновым тестом гиперчувствительности головки полового члена хирургическим методом выбора является денервация головки полового члена. Потеря всех видов чувствительности наблюдается на протяжении двух-трех месяцев, после чего функции пересеченных нервов постепенно восстанавливаются. Данная ме-



тодика основывается на предположении, что в период нарушения иннервации у пациента сформируется более продолжительный эякуляторный рефлекс. Нестойкость результата и неприемлемо высокая частота рецидивов, доходящая, по разным оценкам, до 30–50% [18], обусловили необходимость совершенствования методики. В настоящее время чаще выполняется селективная денервация головки полового члена. Принципиальное отличие заключается в повреждении лишь части чувствительных нервных стволов головки, но повреждение необратимом. Чувствительность головки полового члена частично сохраняется, но с течением времени практически не восстанавливается, что определяет стойкий результат. Операции по денервации головки полового члена напрямую не влияют на эрекцию.

Принципиально другим подходом к коррекции преждевременной эякуляции является воздействие на центральную нервную систему. Применяются поведенческая терапия и психотерапия. Основная цель этих методик состоит в уменьшении тревожности и выработке позитивных для нормального полового акта условных рефлексов. Главное, чтобы половые партнеры сотрудничали и шли на уступки друг другу. В случае соблюдения этих условий позитивные, хотя и не всегда достаточные, результаты наблюдаются практически у всех пациентов [19]. Другой недостаток поведенческой терапии и психотерапии заключается в малой стойкости результата. Иногда первый же эпизод охлаждения отношений между партнерами обесценивает все ранее затраченные усилия. Потому поведенческую терапию и психотерапию обычно сочетают с медикаментозным воздействием на центральную нервную систему. Подобный сочетанный подход в настоящее время считается наиболее эффективным нехирургическим способом лечения преждевременной эякуляции [20].

Фармакологическое лечение

Лекарственными препаратами также можно воздействовать и на чувствительность головки полового члена, и на центральную нервную систему и психоэмоциональную сферу. Некоторые пациенты наносят местные анестетики на кожу головки полового члена. Эффект от их применения краткий, но вполне достаточный для коррекции нарушения. По сути, это терапия по требованию. Практически отсутствуют побочные действия у мужчины. Существенным недостатком является анестезирующий эффект, наблюдаемый у женщины при попадании препарата во влагалище. Поэтому многие пары находят эту методику неприемлемой. Группа китайских исследователей предложила для местной терапии преждевременной эякуляции спрей на основе средств традиционной китайской медицины. Они заявили о высокой клинической эффективности спрея как в режиме монотерапии, так и в сочетании с ингибиторами обратного захвата серотонина [21]. В публикации не указан химический состав вышеупомянутого лекарственного средства, и не вполне понятен механизм его действия. Если местноанестезирующий, то как решается проблема с партнершей? Если проблема не решена, то чем предложенный препарат лучше общеизвестных местных анестетиков?

В настоящее время основное направление медикаментозного лечения преждевременной эякуляции – воздействие на центральную нервную систему. По крайней мере, развитие и совершенствование фармакологической составляющей идет именно по этому пути. Наиболее известны психотропные средства из группы антидепрессантов – ингибиторов обратного захвата серотонина, в частности флуоксетин, пароксетин, сертралин, кломипрамин. В кратком и довольно поверхностном изложении суть их эффекта заключается в торможении времени достижения оргазма, что приводит к удлинению полового акта. Исследования эффективности и безопасности

указанных средств для лечения преждевременной эякуляции довольно многочисленны. Ввиду ограниченности объема статьи рассмотрим только новейшие публикации.

А. Нотамуонфарг и соавт. (2018) опубликовали результаты двойного слепого исследования эффективности семян тамарида в коррекции преждевременной эякуляции. В качестве препарата сравнения был выбран пароксетин, который оказался в итоге более эффективным по сравнению с изучаемым лекарственным средством [22].

А. Hamidi-Madani и соавт. (2018) провели схожее по дизайну исследование, только в качестве препарата сравнения был выбран грамадол. Исследование продолжалось 12 недель, по завершении которых пациентам было предложено оценить качество полового акта с помощью специального опросника. Лучшие результаты оказались в группе грамадола, что позволило сделать вывод о возможности назначения этого препарата при преждевременной эякуляции [23]. Однако нерешенным остался вопрос, насколько целесообразно использовать для терапии отнюдь не жизнеугрожающего нарушения агонист опиатных рецепторов, да еще и длительным курсом.

Весьма позитивные результаты продемонстрировал кломипрамин. Однако, несмотря на достаточно высокую эффективность, его применение ограничено профилем безопасности. Не угрожающие, но весьма неприятные побочные действия диспептического характера вынуждают рекомендовать принимать препарат только в низких (до 15 мг/сут) дозах [24].

Клинический ответ на антидепрессанты значительно варьируется, что, согласно современным представлениям, может определяться генетически обусловленными особенностями ферментных систем, белков-транспортеров медиаторов и т.д. Т.К. Eltonsi и соавт. (2017) оценили роль полиморфизма гена транспортера дофамина в патогенезе первичной преждевременной эякуляции и клинической эффек-



тивности пароксетина и эсциталопрама [25]. По нашим данным, это первое исследование генетического аспекта патогенеза и лечения преждевременной эякуляции.

Не стоит забывать, что у всех вышеперечисленных препаратов в перечне зарегистрированных показаний отсутствует диагноз преждевременной эякуляции и предназначены они исключительно для коррекции депрессивных расстройств. Таким образом, их использование попадает под определение off-label и ответственность за назначенное лечение полностью ложится на плечи врача.

В качестве альтернативы ингибиторам обратного захвата серотонина в настоящее время рассматриваются ингибиторы фосфодиэстеразы пятого типа. Они стали применяться для терапии преждевременной эякуляции сравнительно недавно и быстро продемонстрировали обнадеживающие результаты.

М. Abu El-Hamd (2018) на основе результатов плацебоконтролируемого рандомизированного исследования рекомендует для терапии преждевременной эякуляции тадалафил в ежедневной дозе 5 мг курсом шесть недель [26].

М. Martyn-St James и соавт. (2017) выполнили систематический обзор и метаанализ 12 клинических исследований эффективности и безопасности ингибиторов фосфодиэстеразы пятого типа в лечении преждевременной эякуляции. Авторы с высокой достоверностью еще раз подтвердили клинический эффект изучаемых препаратов по сравнению с плацебо. Силденафил оказалась более действенным по сравнению с поведенческой терапией и психотерапией без медикаментозной поддержки, но уступал местным анестетикам и трамадолу. Кроме того, авторы отметили высокую эффективность комбинации «ингибиторы фосфодиэстеразы пятого типа + ингибиторы обратного захвата серотонина» [27]. Однако прямого сравнения этих лекарственных средств не проводилось.

Y. Sun и соавт. (2017) также подтвердили целесообразность комбинации ингибиторов фосфодиэс-

теразы пятого типа и ингибиторов обратного захвата серотонина, подчеркивая, что профиль безопасности у этих лекарственных средств вполне благоприятен и их применение в комбинации не имеет достоверных отличий от приема по отдельности [28].

Новые препараты для лечения преждевременной эякуляции

В 2013 г. в клиническую практику был введен новый ингибитор обратного захвата серотонина дапоксетин, специально разработанный для лечения преждевременной эякуляции. Оригинальный препарат дапоксетин на отечественном рынке не появился, но по окончании пятилетнего срока патентной защиты его синтезировала и зарегистрировала по единственному показанию «преждевременная эякуляция» российская фармацевтическая компания «АО «ФП Оболенское». Препарат доступен на территории РФ под названием Примаксетин® и выпускается в дозировке 30 мг. Доказательная база дапоксетина всесторонне проанализирована в недавно опубликованной статье Н.Д. Авхледиани и соавт. (2017), которые сделали заключение о высокой клинической эффективности и безопасности дапоксетина, целесообразности его применения в российской урологической практике [12].

В настоящее время имеется единственный опубликованный метаанализ по дапоксетину, объединяющий пять качественных (отвечающих категории В) исследований [29]. Получены убедительные доказательства большей (в 3,19 раза по результатам анкетирования) эффективности монотерапии дапоксетином в сравнении с плацебо ($p < 0,00001$). Как и другие ингибиторы обратного захвата серотонина, дапоксетин хорошо сочетается с ингибиторами фосфодиэстеразы пятого типа, причем как короткого (силденафил), так и длительного (тадалафил) действия [30]. Важно, что между этими препаратами отсутствуют клинически значимые лекарственные взаимодействия.

Профиль безопасности дапоксетина вполне благоприятен. Нежелательные явления наблюдались суммарно у 29,6% пациентов, но только 1,6% больных нашли побочные действия значимыми и отказались от продолжения терапии. Наиболее часто пациенты отмечали тошноту, диарею, головную боль, головокружение, то есть в основном субъективные и преходящие явления [30].

Как назначать дапоксетин? Рекомендуются начинать с 30 мг за один – три часа до предполагаемого коитуса, но не чаще чем раз в 24 часа. Однако при отсутствии клинического эффекта от терапии и хорошей индивидуальной переносимости препарата врач может повысить разовую дозу до 60 мг.

Клиницисты выделяют два основных преимущества дапоксетина перед другими, более ранними представителями ингибиторов обратного захвата серотонина. В их основе лежат фармакокинетические свойства препарата, которые достигаются за счет нафтильного компонента. Первое преимущество – скорость достижения клинического эффекта. За счет быстрой реабсорбции максимальная концентрация препарата в организме достигается уже через час после приема. Благодаря этому свойству дапоксетин можно принимать по требованию и нет необходимости в длительном курсовом приеме. Второе преимущество заключается в быстрой экскреции. Известна печальная статистика суицидальных явлений у пациентов на фоне приема более ранних ингибиторов обратного захвата серотонина. Специалисты полагают, что это связано с накопительным эффектом препарата и отсутствием депрессии в анамнезе. Дапоксетин в отличие от вышеописанных препаратов не обладает накопительным эффектом, что обусловлено быстрым выведением препарата из организма (24 часа). Таким образом, можно назначать дапоксетин без риска возникновения тяжелых побочных реакций. Необходимо подчеркнуть, что в руководстве Европейской ассоциации уроло-



гов (2017) дапоксетин указан как единственный рекомендованный лекарственный препарат для лечения преждевременной эякуляции, назначаемый по требованию [31]. Разрабатываются и исследуются на предмет эффективности и безопасности новые лекарственные средства системного применения из других фармакологических групп. Т. Cai и соавт. (2018) сообщили об успешном прохождении первой фазы клинических испытаний препарата на основе диаллилсульфата [32], сероорганического соединения, первоначально выделенного из чеснока, а затем синтезированного в лабораторных условиях. До введения препарата в клиническую практику еще далеко, однако не исключено, что арсенал методик лечения преждевременной эякуляции в скором времени пополнится еще одним лекарственным средством.

Заключение

Особое внимание к качеству жизни пациента в настоящее время – характерная особенность всех направлений клинической медицины, и урология не исключение. Подтверждением тому слу-

жит прогрессивный рост числа публикаций по проблеме преждевременной эякуляции – проблеме, не определяющей ни прогноз, ни общее состояние, ни даже фертильность пациента, а «всего лишь» (!) качество его жизни. Кроме того, повышенный интерес к этому нарушению свидетельствует о нерешенности вопроса и неудовлетворенности имеющимися в арсенале клинициста медицинскими технологиями.

Отсутствие единых критериев диагностики и лечения пациентов, страдающих преждевременной эякуляцией, делает вопрос стандартизации актуальным. Согласно последним клиническим рекомендациям Европейской ассоциации урологов, использование секундометров для определения времени интравагинальной задержки семяизвержения не рекомендуется. В этой связи анамнестические данные, которые строятся на субъективном восприятии пациента, играют одну из ведущих ролей при постановке диагноза.

Применение новых лекарственных препаратов, в частности дапоксетина, адаптированных именно для этой специфичной категории паци-

ентов, в сочетании с психотерапевтическими методиками, а в отдельных ситуациях и с хирургическим вмешательством позволяют надеяться на значительное улучшение качества медицинской помощи таким мужчинам в самое ближайшее время.

Отечественным урологам стоит помнить, что назначение официально не зарегистрированных в стране препаратов и применение лекарственных препаратов off-label может быть не только неэффективным, но и небезопасным для пациентов. В последних рекомендациях Европейской ассоциации урологов дапоксетин назван единственным лекарственным препаратом для лечения пациентов с преждевременной эякуляцией, назначаемым по требованию. С недавнего времени в арсенале российских специалистов появился официальный лекарственный препарат дапоксетин (Примапсетин®), который уже используется в клинической практике. Его назначают пациентам с преждевременной эякуляцией, а также мужчинам, которые не удовлетворены уровнем контроля над эякуляцией и временем полового акта. 🌐

Литература

1. Canat L., Değirmençepi R.B., Atalay H.A. et al. The relationship between female sexual function index domains and premature ejaculation // *Int. Urol. Nephrol.* 2018. Vol. 50. № 4. P. 633–637.
2. Chen X., Wang F.X., Hu C. et al. Penile sensory thresholds in subtypes of premature ejaculation: implications of comorbid erectile dysfunction // *Asian J. Androl.* 2018. Vol. 20. № 4. P. 330–335.
3. Yang X., Gao M., Zhang L. et al. Central neural correlates during inhibitory control in lifelong premature ejaculation patients // *Front. Hum. Neurosci.* 2018. Vol. 12. ID 206.
4. Yang B.B., Xia J.D., Hong Z.W. et al. No effect of abstinence time on nerve electrophysiological test in premature ejaculation patients // *Asian J. Androl.* 2018. Vol. 20. № 4. P. 391–395.
5. Zhu D., Dou X., Tang L. et al. Prevalence of prostatitis-like symptoms and outcomes of NIH-CPSI in outpatients with lifelong and acquired PE: based on a large cross-sectional study in China // *Biomed. Res. Int.* 2017. Vol. 2017. ID 3473796.
6. Kempeneers P., Andrianne R., Cuddy M., Blairy S. Sexual cognitions, trait anxiety, sexual anxiety, and distress in men with different subtypes of premature ejaculation and in their partners // *J. Sex. Marital. Ther.* 2018. Vol. 44. № 4. P. 319–332.
7. Bronner G., Israeli-Korn S., Hassin-Baer S., Yahalom G. Acquired premature ejaculation in Parkinson's disease and possible mechanisms // *Int. J. Impot. Res.* 2018. Vol. 30. № 4. P. 153–157.
8. Khan H.L., Bhatti S., Abbas S. et al. Longer trinucleotide repeats of androgen receptor are associated with higher testosterone and low oxytocin levels in diabetic premature ejaculatory dysfunction patients // *Basic Clin. Androl.* 2018. Vol. 28. ID 3.
9. Yildiz Y., Kilinc M.F., Doluoglu O.G. Is there any association between regular physical activity and ejaculation time? // *Urol. J.* 2018. Vol. 15. № 5. P. 285–289.
10. Guo F., Xi Y.B., Gao M. et al. Alterations in cortical thickness in nonmedicated premature ejaculation patients: a morphometric MRI study // *J. Magn. Reson. Imaging.* 2018. Vol. 47. № 3. P. 656–662.
11. Li C., Zhang X.S., Tang D.D. et al. Correlation between premature ejaculation diagnostic tool and International Index of Erectile Function-15 in different types of premature ejaculation // *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2016. Vol. 22. № 9. P. 777–781.
12. Авхледиани Н.Д., Матюхов И.П. Доказательность эффективности и безопасности дапоксетина при лечении преждевременного семяизвержения // *Урология.* 2017. № 5. С. 106–110.
13. Guo L., Liu Y., Wang X. et al. Significance of penile hypersensitivity in premature ejaculation // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. № 1. ID 10441.
14. Авхледиани Н.Д., Гвасалия Б.П. Преждевременная эякуляция: отличить от нормы // *Урология сегодня.* 2018. № 2. С. 1–3.

Урология



15. Gao J, Xu C, Zhang J. *et al.* Effects of adult male circumcision on premature ejaculation: results from a prospective study in China // *Biomed. Res. Int.* 2015. Vol. 2015. ID 417846.
16. Gallo L. The prevalence of an excessive prepuce and the effects of distal circumcision on premature ejaculation // *Arab. J. Urol.* 2017. Vol. 15. № 2. P. 140–147.
17. Yang Y, Wang X, Bai Y, Han P. Circumcision does not have effect on premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis // *Andrologia.* 2018. Vol. 50. № 2.
18. Аляев Ю.Г., Ахвледиани Н.Д. Сравнение эффективности селективной пенильной денервации и циркумцизио при первичной преждевременной эякуляции // *Урология.* 2016. № 1-S1. С. 60–64.
19. Mantovani F. Pharmacological/dynamic rehabilitative behavioural therapy for premature ejaculation: results of a pilot study // *Arch. Ital. Urol. Androl.* 2017. Vol. 89. № 2. P. 148–150.
20. Pavone C, Abbadessa D, Gambino G. *et al.* Premature ejaculation: pharmacotherapy vs group psychotherapy alone or in combination // *Arch. Ital. Urol. Androl.* 2017. Vol. 89. № 2. P. 114–119.
21. Cui Y.D., Hu S.B., Wu B. *et al.* Efficacy of combined traditional Chinese medicine spray with premature ejaculation desensitization therapy for the treatment of primary premature ejaculation // *Afr. Health Sci.* 2017. Vol. 17. № 3. P. 603–613.
22. Homayounfar A., Aminsharifi A., Salehi A. *et al.* A randomized double-blind placebo-controlled trial to assess the effect of tamarind seed in premature ejaculation // *Adv. Biomed. Res.* 2018. Vol. 7. ID 59.
23. Hamidi-Madani A., Motiee R., Mokhtari G. *et al.* The efficacy and safety of on-demand tramadol and paroxetine use in treatment of life long premature ejaculation: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial // *J. Reprod. Infertil.* 2018. Vol. 19. № 1. P. 10–15.
24. Kim S.W., Choi J.B., Kim S.J. *et al.* Tolerability and adequate therapeutic dosage of oral clomipramine for the treatment of premature ejaculation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, parallel-grouped clinical study // *Int. J. Impot. Res.* 2018. Vol. 30. № 2. P. 65–70.
25. Eltonsi T.K., Tawfik T.M., Rashed L.A. *et al.* Study of the link between dopamine transporter gene polymorphisms and response to paroxetine and escitalopram in patients with lifelong premature ejaculation // *Int. J. Impot. Res.* 2017. Vol. 29. № 6. P. 235–239.
26. Abu El-Hamd M. Efficacy and safety of daily use of tadalafil in treatment of patients with premature ejaculation: a randomised placebo-controlled clinical trial // *Andrologia.* 2018. Vol. 50. № 5. ID e13005.
27. Martyn-St James M., Cooper K., Ren S. *et al.* Phosphodiesterase-5 inhibitors for premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis // *Eur. Urol. Focus.* 2017. Vol. 3. № 1. P. 119–129.
28. Sun Y, Yang L., Bao Y. *et al.* Efficacy of PDE5Is and SSRIs in men with premature ejaculation: a new systematic review and five meta-analyses // *World J. Urol.* 2017. Vol. 35. № 12. P. 1817–1831.
29. Yue F.G., Dong L., Hu T.T., Qu X.Y. Efficacy of dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: a meta-analysis of randomized clinical trials on intravaginal ejaculatory latency time, patient-reported outcomes, and adverse events // *Urology.* 2015. Vol. 85. № 4. P. 856–861.
30. McMahon C.G., Giuliano F., Dean J. *et al.* Efficacy and safety of dapoxetine in men with premature ejaculation and concomitant erectile dysfunction treated with a phosphodiesterase type 5 inhibitor: randomized, placebo-controlled, phase III study // *J. Sex. Med.* 2013. Vol. 10. № 9. P. 2312–2325.
31. Hatzimouratidis K., Giuliano F., Moncada I. *et al.* EAU guidelines on erectile dysfunction, premature ejaculation, penile curvature and priapism, 2017 // www.uroweb.org/wp-content/uploads/16-Male-Sexual-Dysfunction_2017_web.pdf.
32. Cai T, Cocci A., Cito G. *et al.* The role of diallyl thiosulfinate associated with nuciferine and diosgenin in the treatment of premature ejaculation: a pilot study // *Arch. Ital. Urol. Androl.* 2018. Vol. 90. № 1. P. 59–64.

Current Trends in Premature Ejaculation Treatment

S.K. Yarovoy^{1,2}, R.A. Khromov², O.V. Dzhililov¹

¹ N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

² City Clinical Hospital named after D.D. Pletnev, Moscow

Contact person: Sergey Konstantinovich Yarovoy, uroweb@yandex.ru

The article analyzes the literature on the problem of diagnosis and treatment of premature ejaculation. The classification and modern concepts of this disorder pathogenesis are discussed. The key one is considered to be functional changes in the cerebral cortex, as well as hypersensitivity of the penis head. There is the evidence of a possible genetically determined component of this sexual disorder, as well as the link to the androgen profile. The main method of objective diagnosis of premature ejaculation is considered the biothesiometry of the penis head. The article describes in detail the most important modern methods of premature ejaculation correction. It is shown that it is not advisable to perform circumcision; recommendations for the denervation of the penis head are given. Currently, preference is given to medical methods of premature ejaculation correction. The evidence base of serotonin reuptake inhibitors and phosphodiesterase type 5 inhibitors is comprehensively considered. The advantages of the new drug for the premature ejaculation treatment from the group of serotonin – dapoxetine reuptake inhibitors are featured.

Key words: premature ejaculation, phosphodiesterase type 5 inhibitors, serotonin reuptake inhibitors, dapoxetine

DISCOVERYMED

ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ НА 2018 ГОД

Второе полугодие

28 сентября

XII научно-практическая конференция
«Грипп и другие воздушно-капельные инфекции»

3–4 октября

XVI научно-практическая конференция
«Современные проблемы педиатрии»

9 октября

VIII научно-практическая конференция
*«Современные проблемы детской гастроэнтерологии.
Апостоловские чтения»*

23 октября

X юбилейная научно-практическая конференция
*«Актуальные вопросы внутренних болезней (кардиология, пульмонология,
гастроэнтерология, эндокринология и др.) по материалам
международных конгрессов 2018 года»*

20 ноября

IX научно-практическая конференция
«Рациональная фармакотерапия в педиатрии»
с симпозиумом *«Успехи в лечении заболеваний органов дыхания у детей»*

27 ноября

Международная научно-практическая конференция
в рамках съезда Евразийской ассоциации неврологов
«Боль: от симптома к диагнозу и рациональному лечению»

5 декабря

XIII междисциплинарная научно-практическая конференция
«Актуальные вопросы урологии и гинекологии»
с симпозиумом *«Проблемные вопросы бесплодного брака»*

В РАМКАХ КОНФЕРЕНЦИЙ ПРОХОДЯТ ТЕМАТИЧЕСКИЕ ВЫСТАВКИ

(812) 274-08-62, 327-76-22 EXPO@TERRAMEDICA.SPB.RU WWW.DISCOVERYMED.RU



Эректильная дисфункция при заболеваниях внутренних органов: обзор данных литературы

В.В. Борисов

Адрес для переписки: Владимир Викторович Борисов, vvb56@yandex.ru

Статья посвящена эректильной дисфункции, которая рассматривается как междисциплинарная проблема. Приводятся данные о связи нарушений половой функции и артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний, андрогенного дефицита, хронического простатита. Обсуждаются возможности консервативного лечения эректильной дисфункции.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, заболевания внутренних органов, сахарный диабет, артериальная гипертензия, андрогенный дефицит

Введение

Известны многочисленные факторы риска, создающие благоприятные условия для развития эректильной дисфункции (ЭД): атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, почечная и печеночная недостаточность, нервные (неврозы, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, невропатии различного генеза), психические (депрессии, астено-депрессивные и ипохондрические состояния), эндокринные (сахарный диабет, гипо- и гипертиреоз, андрогенный дефицит, гиперпролактинемия, ожирение, метаболический синдром) и урологические (например, хронический простатит) заболевания. К наиболее частым состояниям, для которых ЭД становится одним из характерных и устойчивых проявлений, относятся возрастной дефицит тестостерона (18,3%), сахарный диабет (35%), артериальная гипертензия (31%), дислипидемия как предшественник атеросклероза (21%). Кроме

того, причиной ЭД может быть прием медикаментозных препаратов: гипотензивных средств (тиазидных диуретиков, бета-адреноблокаторов), сердечных гликозидов, средств, снижающих сахар крови, гормонов (эстрогенов, прогестинов, глюкокортикоидов, антиандрогенов, агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона), транквилизаторов, нестероидных противовоспалительных препаратов, блокаторов H_2 -рецепторов и др. [1].

Сегодня ингибиторы фосфодиэстеразы пятого типа (ФДЭ-5), интракавернозные инъекции и эндофаллопротезирование позволяют решить проблему ЭД в подавляющем большинстве случаев [1]. Однако современное эффективное лечение ЭД – не частная задача, направленная на восстановление нарушенной сексуальной функции. Ввиду многообразия причин ЭД следует рассматривать как симптомом комплекс, входящий в клиническую картину целого ряда заболеваний внутренних органов

и систем (соматических), который по выраженности и тяжести непосредственно зависит от них. В этой связи диагностика ЭД, особенно развившейся на фоне заболеваний внутренних органов, и назначение терапии, с одной стороны, требуют знаний и участия таких специалистов, как врач общей практики, терапевт, кардиолог, невролог, нефролог, а с другой, обуславливают необходимость для уролога, андролога, сексопатолога пристально изучать внутреннюю медицину – те самые соматические заболевания, которые тесно связаны с ЭД [2]. Иными словами, ЭД, как и большинство проблем мужского здоровья, мультидисциплинарна. Поэтому мужчины с расстройством эрекции имеют шанс пройти подробное медицинское обследование, а вследствие назначенного вовремя комплексного лечения улучшить не только сексуальную жизнь, но и, что не менее важно, общее здоровье [3].

Эректильная дисфункция как проявление эндотелиальной дисфункции

Не вызывает сомнений, что в основе органической ЭД лежит нарушение функции эндотелия сосудов (эндотелиальная дисфункция), которое усугубляется в результате артериальной гипертензии, дислипидемии и сахарного диабета. Данные нарушения становятся причиной окислительного стресса с нарушением баланса про- и антиоксидантных систем эндотелия и дальнейшим развитием стойкой вазоконстрикции, ведущей



к прогрессированию артериальной гипертензии, атеросклероза с развитием ишемической болезни сердца, их осложнениям в результате тромбозов с мозговыми инсультами и инфарктами миокарда и, что существенно, ранним предиктором в виде ЭД [1]. По данным одного из исследований, 57% мужчин, которым было выполнено аортокоронарное шунтирование, задолго до операции уже страдали ЭД, а 64% мужчин, госпитализированных по поводу первого острого инфаркта миокарда, отмечали существенные расстройства эрекции. Косвенно это подтверждается общими факторами риска ЭД и ишемической болезни сердца, к которым относятся артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, депрессия, курение, гиподинамия, ожирение [4–7]. Таким образом, ЭД следует считать одним из ранних симптомов сердечно-сосудистых заболеваний. Иногда пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями больше обеспокоены ЭД, нежели риском инфаркта миокарда на фоне ишемической болезни сердца или мозгового инсульта на фоне артериальной гипертензии. Вызывая психологический стресс у мужчины, ЭД может не только усугубить течение артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, но и существенно нарушить отношения между половыми партнерами, замыкая патологический круг патогенеза заболевания [1, 4–7]. Ввиду того что ЭД – во многом эндотелиальная дисфункция, любые лекарственные воздействия, направленные на улучшение функции эндотелия сосудов, рассматриваются как благоприятные [8]. В этой связи необходимо упомянуть известный препарат Импаза, содержащий антитела к человеческой эндотелиальной NO-синтазе в сверхмалых дозах [8]. По мнению создателей, препарат блокирует собственные антитела к эндотелиальной NO-синтазе, повышая ее активность. При этом потенцированные антитела к эндогенному регулятору не подавляют его ак-

тивность, а специфически ее модифицируют. В сверхмалых дозах они обладают специфичностью воздействия, профилем безопасности, равным гомеопатическим препаратам, не вызывают повышенной индивидуальной чувствительности и, следовательно, при пероральном введении могут быть компонентом сбалансированной терапии [8]. Общая сексуальная удовлетворенность больных при приеме этого препарата, по данным различных исследований, достигает 74% [9]. При этом у 92,6% больных легкой и средней тяжести ЭД вне зависимости от возраста и длительности заболевания улучшается эректильная функция, у 51,8% – усиливается оргазм, у 48% – повышается либидо, у 82% – растет удовлетворенность половым актом [9]. К преимуществам Импазы относится возможность применения на фоне постоянного приема нитратов, также при необходимости препарат можно сочетать с ингибиторами ФДЭ-5, что значительно повышает лечебный эффект [8]. Например, при монотерапии Импазой тяжелых форм ЭД Международный индекс эректильной функции увеличивается на 11%, а при сочетании с Виагрой – на 34% [9].

Эректильная дисфункция и артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия у больных ЭД отмечается более чем в 50% наблюдений и требует обязательной коррекции [4, 5]. Восстановление сексуальной функции при артериальной гипертензии может также иметь неблагоприятные последствия, поскольку во время полового акта систолическое артериальное давление и частота сердечных сокращений могут повышаться на 50–70% [10, 11]. Показано, что фоновая гипотензивная терапия не только не снижает эффективность силденафила, но и уменьшает вероятность развития нежелательных побочных эффектов от приема этого ингибитора ФДЭ-5. Так, ощущение приливов без гипотензивной те-

рапии наблюдалось с частотой 15,1%, на фоне приема одного гипотензивного препарата – 12,6%, двух – 10,4%, головокружение без терапии – 2,8%, а при приеме трех гипотензивных препаратов и более – всего 1,7% [11].

Эректильная дисфункция и сердечно-сосудистые заболевания

Многочисленные исследования за последние годы убедительно доказали взаимосвязь ЭД и сердечно-сосудистых заболеваний [4–7]. Их часто вызывает атеросклероз, которому предшествует дислипидемия. Атеросклероз артерий полового члена, проявляющийся ЭД, – нередко первичный симптом системного атеросклероза. Поэтому обнаружение атеросклероза в сосудах одной локализации повышает шанс найти его и в сосудах другой локализации [4–7]. Таким образом, подобно лихорадке в продроме гриппа, ЭД может служить достоверным предиктором сердечно-сосудистых заболеваний вообще и атеросклероза в частности. Поэтому при обнаружении дислипидемии для улучшения состояния эректильной функции помимо ингибиторов ФДЭ-5 больному необходимо дополнительно назначать гиполлипидемические препараты, например статины [12]. Подобная комбинированная терапия при регулярном применении значительно повышает эффективность лечения ингибиторами ФДЭ-5. Так, на фоне постоянного приема аторвастатина (Липримар) силденафил повышает Международный индекс эректильной функции на 50% (без него – 25%). Кроме того, комбинированная терапия ингибиторами ФДЭ-5 и гипотензивными препаратами предотвращает прогрессирование атеросклероза [12].

Наиболее сложное совместное решение приходится принимать урологу и кардиологу у мужчин группы промежуточного риска, к которым относятся пациенты со среднетяжелой стабильной стенокардией, перенес-

Урология



шие инфаркт миокарда в сроки от двух до шести недель, а также имеющие экстракардиальные проявления атеросклероза (последствия мозгового инсульта, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей) и дисфункцию левого желудочка/хроническую сердечную недостаточность второго функционального класса (по классификации, предложенной Нью-Йоркской ассоциацией кардиологов). С одной стороны, применение ингибиторов ФДЭ-5 – золотого стандарта в лечении ЭД в целом вполне безопасно. Ингибиторы ФДЭ-5 (силденафила цитрат – Виагра) изначально разрабатывались как сосудистые препараты, существенно улучшающие микроциркуляцию за счет усиления NO-зависимой вазодилатации [13]. Так, на фоне приема силденафила цитрата у больных хронической стабильной стенокардией время до возможного болевого приступа увеличивалось более чем в два раза, время до приступа, требующего ограничить физическую нагрузку, – более чем в три раза, а время до снижения сегмента ST на 1 см на электрокардиограмме – более чем на 30% [14]. Риск инфаркта миокарда на фоне приема этого препарата составил 0,5–0,8% (плацебо – 0,9%), мозгового инсульта – 0,3–0,4% (плацебо – 0,9%), а частота серьезных сердечно-сосудистых осложнений – 2,3–3,9 (плацебо – 4,9) на 100 пациенто-лет [15, 16]. С другой стороны, для безопасного восстановления сексуальной активности необходимо углубленное кардиологическое обследование и дальнейшее наблюдение у кардиолога, чтобы определить, к какой именно группе риска (низкого, высокого) относится пациент. Эти обстоятельства еще раз подчеркивают необходимость тесного профессионального контакта уролога и терапевта-кардиолога в индивидуальном решении проблемы восстановления сексуальной активности пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

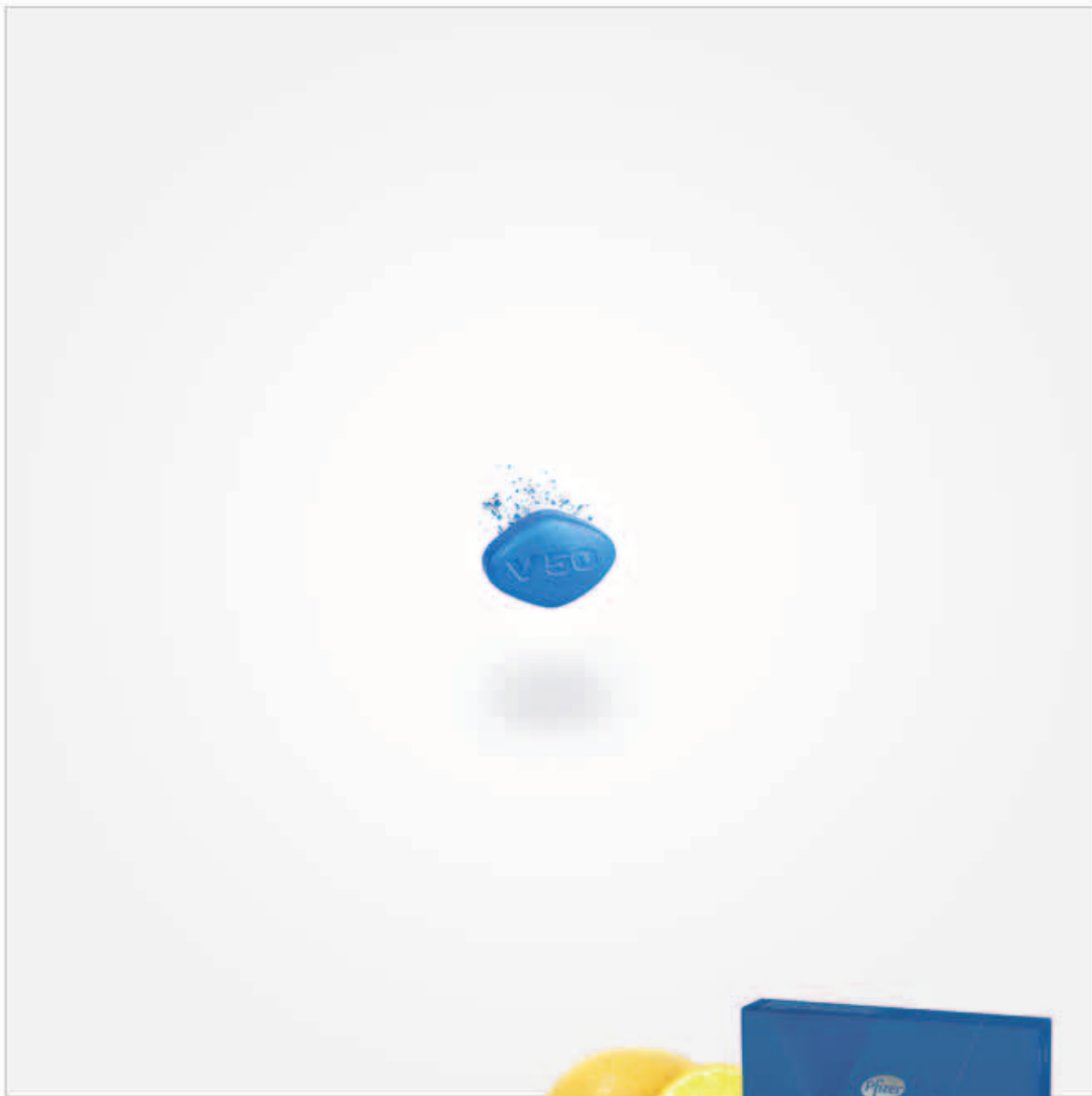
Эректильная дисфункция и дефицит андрогенов

ЭД при соматических заболеваниях у мужчин зрелого и пожилого возраста тесно связана с проблемой возрастного дефицита андрогенов, которой в последнее время стало уделяться большое внимание. Частота андрогенодефицита в популяции составляет 7% среди пациентов в возрасте 40–60 лет, 21% – в возрасте 60–80 лет и 35% – в возрасте старше 80 лет [17]. Клинические проявления возрастного андрогенодефицита многочисленны и многообразны. Они включают, кроме прогрессирующей потери полового влечения и ЭД, ухудшение общего состояния, потерю жизненного тонуса, интереса к жизни и способности к познанию, депрессивное настроение, сонливость, прогрессирующее абдоминальное ожирение, миодистрофию, остеопороз, нарушения углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет второго типа). Под метаболическим синдромом у мужчин (по критериям Международной диабетической федерации, 2005) понимают нарушение обмена углеводов (гиперинсулинемия или уровень глюкозы натощак выше 6,1 ммоль/л) и наличие двух признаков из трех: абдоминальное ожирение (объем талии более 94 см, индекс массы тела более 30 кг/м²), дислипидемия (уровень триглицеридов выше 1,7 ммоль/л, липопротеинов высокой плотности менее 0,9 ммоль/л), артериальная гипертензия (артериальное давление выше 140/90 мм рт. ст. или нормальное артериальное давление на фоне гипотензивной терапии) [18]. Определяющий фактор в диагностике метаболического синдрома – абдоминальное ожирение. Поскольку в его основе лежит прогрессирующий андрогенодефицит, эффективное лечение, в том числе ЭД, невозможно без приема гормональных препаратов. Пациентам более молодого возраста при невысоком уровне гонадотропинов чаще назначается лечение гона-

дотропинами парентерально, при вторичном андрогенодефиците – заместительная гормональная терапия препаратами тестостерона. Терапия, направленная на нормализацию уровня тестостерона, улучшает настроение, уменьшает количество жировой и увеличивает количество мышечной ткани, повышает минеральную плотность костной ткани при остеопорозе и др. [19].

Исследование уровня тестостерона сыворотки крови у мужчин старше 40 лет можно рассматривать как скрининг-тест на наличие факторов риска раннего прогрессирования атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета второго типа, ЭД, а заместительную гормональную терапию препаратами тестостерона при гипогонадизме – как средство повышения эффективности терапии этих заболеваний на ранних стадиях.

В основе эффекта заместительной гормональной терапии у пациентов с ЭД при возрастном андрогенодефиците лежат несколько факторов. Прежде всего прогрессирующая потеря полового влечения как сексуальной мотивации неуклонно ведет к редким адекватным эрекциям, что существенно нарушает трофические процессы в кавернозной ткани полового члена [19]. Если вне эрекции парциальное давление кислорода в крови кавернозных тел составляет 30 мм рт. ст., то при эрекции оно достигает 100 мм рт. ст., то есть оксигенация кавернозной ткани повышается в 2,86 раза. Иными словами, нормальное функционирование гладкомышечных волокон кавернозной ткани невозможно без достаточного количества и продолжительности спонтанных и адекватных эрекций. Кроме того, тестостерон препятствует накоплению жировой ткани в перивенозных пространствах полового члена. Недостаток этого гормона ведет к веноокклюзивной недостаточности вследствие нарушения венозного клапанного механизма и развитие ЭД. Коррекция этих патогене-







Реклама



VIAGRA ODT

Виagra таблетки, диспергируемые в полости рта

-  Не требует запивания
-  Со вкусом лимона
-  Удобна для приема пациентами с дисфагией
-  Биоэквивалентна Виagre в таблетках, покрытых пленочной оболочкой*

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРЕПАРАТУ VIAGRA®

Торговое название лекарственного средства: Виagra®. Международное непатентованное название: сildenaфил. Лекарственная форма: таблетки, диспергируемые в полости рта. Состав: сildenaфил цитрат (эквивалентно 50 мг сildenaфила). Фармакологические свойства: сildenaфил – мощный селективный ингибитор циклооксигеназы фосфодиэстеразы 5-го типа (PDE5). Показания к применению: лечение нарушения эрекции, характеризующаяся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта. Сildenaфил эффективен только при сексуальной стимуляции. Противопоказания: повышенная чувствительность к сildenaфилу или к любому другому компоненту препарата; применение у пациентов, получающих постоянно или с перерывами дозы нитратов или нитраты в любой форме, поскольку сildenaфил усиливает гипотензивное действие нитратов; совместное применение ингибиторов PDE2, включая сildenaфил, со стимуляторами ренин-ангиотензиновой системы, такими как фасилудил, так как это может приводить к симптоматической гипотонии; совместный прием Виagra® с другими средствами лечения нарушения эрекции, непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд-Пью), одновременный прием блокаторов альфа-адренорецепторов. Способ применения и дозы: лечение: (тяжелая сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, перенесенные в течение последних шести месяцев инфаркт или инфаркт миокарда, жизнеугрожающая аритмия, гипертония (АД > 170/100 мм рт.ст.) или артериальная гипертония (АД менее 90/50 мм рт.ст.)), пациенты с эпизодами развития инфарктов миокарда или ишемической неврологии зрелого члена с потерей зрения в одном глазу, наследственный патентный ретинопатия; по мере осторожного-своего назначения препарат Виagra® не предназначен для применения у детей до 18 лет и у женщин. С осторожностью: анатомическая деформация полового члена (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони), заболевания, предрасполагающие к развитию прилипания (гипертония-систолная, минимальная систолическая, диастолическая, гипертония), заболевания, сопровождающиеся артериальными, венозными болезнями желудка и желудочно-кишечной системы в стадии обострения, нарушения функции печени, тяжелой почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин); пациенты с эпизодами развития передней носовой ишемической нейротрофической ретинопатии зрелого члена в анамнезе; одновременный прием блокаторов альфа-адренорецепторов. Способ применения и дозы: внутрь. Таблетки, диспергируемые в полости рта, можно принимать, запивая водой или без нее. Рекомендуемая доза для большинства взрослых пациентов составляет 50 мг препарата 1 раз в час до сексуальной активности. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг или снижена до 25 мг (следует принимать только таблетки, покрытые пленочной оболочкой, соответствующей дозировки). Максимальная рекомендуемая доза составляет 100 мг. Пациентам, которым рекомендована доза сildenaфила 100 мг, необходимо принимать две таблетки, диспергируемые в полости рта, дозировкой 50 мг последовательно одну за другой. Максимальная рекомендуемая частота применения – один раз в сутки. Следует учитывать, что абсорбция сildenaфила значительно замедляется при его применении в сочетании с жирной пищей. При приеме препарата следует положить таблетку, диспергируемую в полости рта, на язык, после чего она быстро растворится и ее можно будет проглотить. Таблетку, диспергируемую в полости рта, следует принять немедленно после вскрытия блистера. Пациентам, которым рекомендованная доза сildenaфила 100 мг, вторую таблетку сildenaфила 50 мг следует принять после полного растворения первой таблетки. Нарушение функции почек: при тяжелой почечной недостаточности (КК < 30 мл/мин) – дозу сildenaфила следует снизить до 25 мг. Нарушение функции печени: поскольку выведение сildenaфила нарушается у пациентов с повреждением печени (в частности, при циррозе), дозу препарата Виagra® следует снизить до 25 мг. Совместное применение с ритомавром не рекомендуется. В любом случае максимальная доза препарата Виagra® не должна превышать 100 мг. При использовании препарата Виagra® в дозах, превышающих рекомендованные, нежелательные явления были связаны с симптомами интоксикации, но обычно встречались редко. Особые указания: сексуальная активность представляет повышенный риск при наличии заболеваний сердца, поэтому перед началом любой терапии по поводу нарушения эрекции врачу следует направить пациента на обследование состояния сердечно-сосудистой системы. Препарат, предназначенный для лечения нарушения эрекции, не следует начинать мужчинам, для которых сексуальная активность нежелательна. Более подробно информацию см. в Инструкции (Инструкция по медицинскому применению препарата VIAGRA®) (добрена МЗ РФ, ЛП-004474).

* Danflo B. Pharmacokinetics of a novel orally disintegrating tablet of sildenafil in healthy subjects. Clin Ther. 2014 Feb; 36(2):236-40



нетических факторов с помощью препаратов тестостерона дает возможность компенсировать возрастной андрогенодефицит [1, 19]. В комплексе с ингибиторами ФДЭ-5 эффективность андрогенотерапии значительно повышается. Комбинация силденафила цитрата и тестостерона (Андриол ТК) увеличивает Международный индекс эректильной функции на 100% (без Андриола ТК – на 50%), а комбинация силденафила и тестостерона (Андрогель) повышает эффективность терапии вдвое. На фоне андрогенотерапии исчезают жировые перивенозные отложения, что уменьшает вено-окклюзивную недостаточность при ЭД [20].

В заместительной гормональной терапии применяются такие препараты тестостерона, как Андриол ТК (таблетки), Небидо (масляный раствор для парентерального введения) и Андрогель (тестостерон-гель для накожных аппликаций). Терапия способствует повышению либидо и сексуальности, улучшению физических качеств, настроения, способностей к познанию и эрекции, и, как следствие, качества жизни. Не менее значимо лечение влияет и на течение соматических заболеваний, приводя к снижению количества висцерального жира, индекса массы тела, уровня холестерина и липопротеинов низкой плотности, диастолического артериального давления, предотвращая прогрессирование сахарного диабета, улучшая состояние костной и мышечной ткани, гемопоеза, уменьшая психические проявления андрогенодефицита и проч. [19]. Показаниями к назначению препаратов тестостерона сегодня считаются симптомы дефицита андрогенов с уровнем тестостерона сыворотки крови

утром менее 12 нмоль/л, абсолютными противопоказаниями – рак простаты и желаемое отцовство, относительными – гиперплазия простаты, ночное апноэ, полицитемия и криминальное сексуальное поведение. Лечение должно проводиться совместно эндокринологом и урологом с ежегодным контролем уровня простатического специфического антигена в крови.

Наиболее высокой комплаентностью характеризуется лечение препаратом тестостерона в виде геля для наружного применения (Андрогель). Преимущества такой формы тестостерона – неинвазивный способ введения, поступление действующего вещества в организм минуя желудочно-кишечный тракт, быстрое накопление и необходимая стабильная концентрация в течение суток с дальнейшей элиминацией, а следовательно, управляемая терапия (возможность при необходимости ее быстрого прекращения).

Эректильная дисфункция и хронический простатит

Еще одно распространенное урологическое заболевание, на фоне которого достаточно часто развивается ЭД, – хронический простатит. По различным данным, хронический простатит встречается у 8–75% мужчин старше 20–45 лет [21, 22], при этом каждый второй (45–61%) пациент с хроническим простатитом страдает и ЭД [23, 24]. Наиболее распространенный вид простатита – хронический небактериальный простатит, который имеет место у ≥ 90% пациентов с симптомами простатита [25]. ЭД – одно из ключевых расстройств в триаде симптомокомплексов при хроническом простатите: симптомы

нарушенного мочеиспускания, сексуальные нарушения (ЭД, преждевременная эякуляция, утрата оргазма у 41–78% мужчин) и расстройства центральной нервной системы (вторичный неврастенический синдром) [26, 27]. Более того, установлена взаимосвязь между ЭД и хроническим простатитом: некоторые особенности сексуальности, дисритмия половой жизни могут служить предрасполагающими факторами для развития хронического простатита. Сексуальные нарушения обуславливают застой секрета простаты и семенных пузырьков, что отрицательно влияет на течение хронического простатита [28, 29]. Именно поэтому обнаружение и лечение ЭД положительно сказываются на прогнозе и результатах лечения непосредственно хронического простатита.

Заключение

Особенности этиологии и патогенеза ЭД при соматических заболеваниях мужчин зрелого и пожилого возраста определяют необходимость рассмотрения этого симптомокомплекса с мультидисциплинарных позиций. Урологу необходимо совершенствовать знания соматической медицины. Кроме того, пациент с ЭД нуждается в консультации терапевтов, кардиологов, эндокринологов. Только совместными усилиями можно добиться повышения качества жизни, а также профилактики нарушений половой функции у мужчин работоспособного, активного зрелого и пожилого возраста. 🌐

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании «Пфайзер».

В статье выражена позиция автора, которая может отличаться от позиции компании «Пфайзер».

Литература

1. Hatzimouratidis K., Giuliano F., Moncada I. et al. European association of urology guideline of male sexual dysfunction guidelines // www.uroweb.org/guideline/male-sexual-dysfunction.
2. Salonia A., Castagna G., Saccà A. et al. Is erectile dysfunction a reliable proxy of general male health status? The case for the International Index of Erectile Function-Erectile Function domain // *J. Sex. Med.* 2012. Vol. 9. № 10. P. 2708–2715.
3. Corona G., Forti G., Maggi M. et al. Why can patients with erectile dysfunction be considered lucky? The association



- with testosterone deficiency and metabolic syndrome // *Aging Male*. 2008. Vol. 11. № 4. P. 193–199.
4. Погосова Г.В. Операция аортокоронарного шунтирования: влияние на различные аспекты качества жизни больных // *Кардиология*. 1998. № 1. С. 81–88.
 5. Wabrek A.J., Burchell R.C. Male sexual dysfunction associated with coronary heart disease // *Arch. Sex. Behav*. 1980. Vol. 9. № 1. P. 69–75.
 6. Jackson G. Erectile dysfunction and cardiovascular disease // *Int. J. Clin. Pract*. 1999. Vol. 53. № 5. P. 363–368.
 7. Morley J.E., Korenman S.G., Kaiser F.E. et al. Relationship of penile brachial pressure index to myocardial infarction and cerebrovascular accidents in older men // *Am. J. Med*. 1988. Vol. 84. № 3. Pt. 1. P. 445–448.
 8. Импаза: инструкция по применению препарата // www.grls.rosminzdrav.ru.
 9. Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю. Комбинированная терапия эректильной дисфункции // *Эффективная фармакотерапия*. 2017. Вып. 32. Урология и нефрология. № 3. С. 12–21.
 10. Feldman R., Goldstein I., Hatzichristou D.G. et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study // *J. Urol*. 1994. Vol. 151. № 1. P. 54–61.
 11. Kloner R.A., Brown M., Prisant L.M., Collins M. Effect of sildenafil in patients with erectile dysfunction taking antihypertensive therapy // *Am. J. Hypertens*. 2001. Vol. 14. № 1. P. 70–73.
 12. El-Sisi A.A., Hegazy S.K., Salem K.A., AbdElkawy K.S. Atorvastatin improves erectile dysfunction in patients initially unresponsive to sildenafil by the activation of endothelial nitric oxide synthase // *Int. J. Impot. Res*. 2013. Vol. 25. № 4. P. 143–148.
 13. Katzenstein L. VIAGRA (sildenafil citrate): the remarkable story of the discovery and launch. New York: Medical Information Press, 2001.
 14. Fox K.M., Thadani U., Ma P.T. et al. Sildenafil citrate does not reduce exercise tolerance in men with erectile dysfunction and chronic stable angina // *Eur. Heart J*. 2003. Vol. 24. № 24. P. 2206–2212.
 15. Padma-Nathan H., Eardley I., Kloner R.A. et al. A 4-year update on the safety of sildenafil citrate (Viagra) // *Urology*. 2002. Vol. 60. № 2. Suppl. 2. P. 67–90.
 16. Zusman R.M., Morales A., Glasser D.B., Osterloh I.H. Overall cardiovascular profile of sildenafil citrate // *Am. J. Cardiol*. 1999. Vol. 83. № 5A. P. 35C–44C.
 17. Kratzik C.W., Reiter W.J., Riedl A.M. et al. Hormone profiles, body mass index and aging male symptoms: results of the Androx Vienna Municipality study // *Aging Male*. 2004. Vol. 7. № 3. P. 188–196.
 18. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition // *Lancet*. 2005. Vol. 366. № 9491. P. 1059–1062.
 19. Dohle G.R., Arver S., Bettocchi C. et al. European association of urology guideline of male hypogonadism // www.uroweb.org/guideline/male-hypogonadism.
 20. Калинин С.Ю., Козлов Г.И., Дедов И.И. Опыт совместного применения Андриола и Виагры в лечении эректильной дисфункции у больных сахарным диабетом // *Клиническая диабетология*. 1999. № 2. С. 28–30.
 21. Сивков А.В., Ромих В.В., Захарченко А.В. Хронический простатит категории ППb/синдром хронической тазовой боли и сексуальные дисфункции // *Андрология и генитальная хирургия*. 2015. Т. 16. № 4. С. 18–26.
 22. Практическая урология. Руководство для врачей / под ред. П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляева. М.: Медфорум, 2012.
 23. Zhang Y., Zheng T., Tu X. et al. Erectile dysfunction in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: outcomes from a multi-center study and risk factor analysis in a single center // *PLoS One*. 2016. Vol. 11. № 4. ID e0153054.
 24. Zhang Z., Li Z., Yu Q. et al. The prevalence of and risk factors for prostatitis-like symptoms and its relation to erectile dysfunction in Chinese men // *Andrology*. 2015. Vol. 3. № 6. P. 1119–1124.
 25. Krieger J.N., Nyberg L.Jr., Nickel J.C. NIH consensus definition and classification of prostatitis // *JAMA*. 1999. Vol. 282. № 3. P. 236–237.
 26. Молочков В.А. Силденафил и хронический простатит // *Альманах клинической медицины*. 2014. № 34. С. 108–111.
 27. Холодный В.А. Междисциплинарный подход к диагностике и лечению сексуальных дисфункций у больных хроническим простатитом // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2013. № 1. С. 52–59.
 28. Колмацуй И.А., Барабаш Л.В., Алайцева С.В. и др. Комплексная физиотерапия больных хроническим простатитом с эректильной дисфункцией // *Бюллетень сибирской медицины*. 2012. Т. 11. № 2. С. 19–23.
 29. Рудницкий Р.И. Хронический простатит как причина нарушения сексуального здоровья супругов // *Международный медицинский журнал*. 2005. № 1. С. 50–52.

Erectile Dysfunction in Diseases of Internal Organs: Review of the Literature

V.V. Borisov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Vladimir Viktorovich Borisov, vvb56@yandex.ru

The article considers erectile dysfunction as an interdisciplinary problem. Data are presented on the relationship between erectile dysfunction and hypertension, cardiovascular disease, androgen deficiency and chronic prostatitis. The possibilities of conservative treatment of erectile dysfunction are discussed.

Key words: erectile dysfunction, internal diseases, diabetes mellitus, hypertension, androgen deficiency



Консервативная терапия (тамсулозин + финастерид) доброкачественной гиперплазии предстательной железы как альтернатива оперативному лечению

Л.Г. Сливак, Д.В. Платонова

Адрес для переписки: Дарина Владимировна Платонова, darina_mma@mail.ru

Приведен краткий обзор вариантов терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Для пациентов с риском прогрессирования заболевания и симптомами средней тяжести оптимальной представляется комбинированная терапия ингибитором 5-альфа-редуктазы и альфа-1-адреноблокатором.

Ключевые слова: симптомы нижних мочевыводящих путей, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, консервативная терапия, комбинированная терапия

Симптомы нижних мочевыводящих путей (СНМП) – одна из наиболее распространенных жалоб у взрослых мужчин [1]. СНМП могут значительно ухудшать качество жизни пациентов и вызывать беспокойство [2].

СНМП объединяют три группы симптомов: накопительные (учащенное мочеиспускание в дневное время и ноктурия), миктурические (медленная или прерывистая струя мочи, разбрызгивание струи мочи, затрудненное начало мочеиспускания и натуживание при мочеиспускании) и постмиктурические (чувство неполного опорожнения мочевого пузыря и терминальное «подкапывание») [3].

Причинами СНМП могут быть гиперактивный мочевой пузырь, нарушение активности/гипоактивность детрузора, а также иные структурные или функциональные изменения мочевыводящих путей и окружающих тканей [4]. Однако, как правило, СНМП связаны с инфравезикальной, или доброкачественной, простатической обструкцией. Доброкачественная простатическая обструкция в свою очередь часто вызвана доброкачественным уве-

личением предстательной железы, обусловленным гистологическими изменениями – доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) [3, 5].

Известно, что ДГПЖ носит прогрессирующий характер [6]. Среди факторов, которые могут привести к ухудшению состояния, – возраст старше 45 лет, суммарный балл по Международной шкале оценки симптомов заболеваний предстательной железы (International Prostate Symptom Score – IPSS) не менее 8, максимальная скорость мочеиспускания менее 15 мл/с, объем предстательной железы не менее 30 см³, уровень простатического специфического антигена более 1,4 нг/мл, объем остаточной мочи более 50 мл [7].

Терапия СНМП направлена на улучшение качества жизни пациентов посредством уменьшения степени расстройств мочеиспускания и предотвращения возможных осложнений [8]. Определяя терапевтическую тактику при ДГПЖ, необходимо удостовериться в отсутствии других причин СНМП. Сегодня, согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов,

к основным методам лечения ДГПЖ относятся динамическое наблюдение, медикаментозная терапия (ее основу составляют ингибиторы 5-альфа-редуктазы и альфа-адреноблокаторы), оперативное и минимально инвазивное лечение [1]. В индустриально развитых странах объем хирургических вмешательств по поводу ДГПЖ занимает второе место среди всех хирургических операций, уступая только удалению катаракты [9]. Однако в век активного развития медикаментозной терапии доля оперативного лечения уменьшается.

Динамическое наблюдение считается вариантом выбора в случае невыраженных симптомов (суммарный балл по IPSS ≤ 7) и/или легкого беспокойства при отсутствии факторов риска прогрессирования заболевания [10, 11].

При наличии факторов риска тактика динамического наблюдения нецелесообразна ввиду того, что ранняя инициация лечения снижает риск прогрессирования ДГПЖ [12], а если проведение консервативной терапии откладывается, то лекарственные препараты назначаются уже при выраженных симптомах ДГПЖ [13].

При отсутствии выраженной симптоматики, но наличии факторов риска прогрессирования может быть показано превентивное назначение ингибиторов 5-альфа-редуктазы [14]. Эта группа препаратов обладает патогенетическим действием в отношении механизмов, лежащих в основе заболевания, и способна влиять на размер предстательной железы. Принцип действия ингибиторов 5-альфа-редуктазы связан



с подавлением конверсии тестостерона в дигидротестостерон, что приводит к уменьшению объема простаты и купированию проявлений заболевания, в особенности у пациентов с большим объемом предстательной железы [10]. В целом ингибиторы 5-альфа-редуктазы хорошо переносятся и вызывают незначительное количество побочных реакций. Как правило, они наблюдаются в начале терапии и не приводят к отказу от лечения [15]. Основные нежелательные эффекты связаны с сексуальной функцией и включают снижение либидо, эректильную дисфункцию и нарушение эякуляции [1].

Наиболее распространенный вариант терапии у пациентов с умеренными и выраженными СНМП – назначение альфа-1-адреноблокаторов, которые блокируют одноименные рецепторы в гладкой мускулатуре мочевого пузыря и простаты, что приводит к снижению мышечного тонуса. Однако данная группа препаратов не влияет на объем предстательной железы, не предотвращает дальнейший рост гиперплазии простаты, не снижает уровень простатического специфического антигена, что подчеркивает целесообразность применения альфа-1-адреноблокаторов в отсутствие факторов дальнейшего прогрессирования заболевания ДГПЖ [16]. При этом, как и все лекарственные препараты, альфа-1-адреноблокаторы могут становиться причиной возникновения побочных эффектов: головной боли, слабости, головокружения, заложенности носа и ретроградного семяизвержения. Все препараты из группы антагонистов альфа-1-адренорецепторов обладают сходным клиническим действием, хотя частота побочных эффектов может несколько отличаться [1]. Из используемых сегодня в клинической практике альфа-1-адреноблокаторов лучшее соотношение по эффективности и переносимости имеет тамсулозин, поэтому он назначается чаще других препаратов данной группы [17, 18]. Его востребованность, вероятно, обусловлена сочетанием положительного дейст-

вия на симптомы ДГПЖ и минимального негативного влияния на сердечно-сосудистую систему [13]. Таким образом, использование альфа-1-адреноблокаторов в терапии ДГПЖ позволяет улучшить качество жизни, а также уменьшить выраженность симптомов и накопления, и опорожнения [19]. Прием данной группы препаратов в режиме монотерапии может быть рекомендован для быстрого купирования симптоматики у пациентов со средневыраженными СНМП при низком риске прогрессирования ДГПЖ [17].

При симптомах умеренной и выраженной степени тяжести (суммарный балл по IPSS > 8) целесообразно проведение комбинированной терапии [11]. При сравнении монотерапии альфа-1-адреноблокаторами, ингибиторами 5-альфа-редуктазы и их комбинации оказалось, что последняя эффективнее снижает выраженность симптомов нарушенного мочеиспускания, улучшает показатели уродинамики и предупреждает прогрессирование заболевания [20]. К наиболее крупным исследованиям, подтвердившим преимущества комбинированной терапии, относятся MTOPS и CombAT (таблица [1, 21]).

MTOPS – двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, в котором приняли участие 3047 пациентов. Они были разделены на четыре группы: получение доксазозина (4–8 мг/сут), финастерида (5 мг/сут), комбинации данных препаратов и плацебо с целью изучения влияния медикаментозной терапии на прогрессирование ДГПЖ. Наблюдение велось на протяжении пяти лет. Сопоставлялись выраженность симптомов по шкале IPSS, объем предстательной железы, а также изменения клинического прогрессирования заболевания. Оно определялось как увеличение суммы баллов по шкале IPSS, возникновение острой задержки мочи, острой почечной недостаточности, связанной с ДГПЖ, рецидивирующих инфекций мочевых путей, недержания мочи. По результатам исследования, наиболее выраженное уменьшение объема предстательной железы

Исходные характеристики пациентов с ДГПЖ, участвовавших в исследованиях MTOPS и CombAT

Параметр	MTOPS (n = 3047)	CombAT (n = 4844)
Возраст, лет	62,6	66,1
IPSS, суммарный балл	16,9	16,4
Размер предстательной железы, мм ³	36,3	55,0
Уровень простатического специфического антигена, нг/мл	2,4	4,0
Максимальная скорость потока мочи, мл/с	10,5	10,7
Объем остаточной мочи, мл	68	68

(-16%) было отмечено в группе финастерида, чуть менее выраженное (-13%) – в группе комбинированной терапии. В группе доксазозина, напротив, за четыре года наблюдения зарегистрирован значительный рост объема предстательной железы (на 18%). Комбинированная терапия показала наибольшую эффективность в отношении улучшения симптоматики по шкале IPSS. Так, в группе комбинированной терапии сумма баллов по шкале IPSS по сравнению с исходным уровнем снизилась на 7 баллов, в группе финастерида – на 5 баллов, в группе доксазозина – на 6 баллов и в группе плацебо – на 4 балла. Снижение риска прогрессирования ДГПЖ составило 67% в группе комбинированного лечения, 39% в группе доксазозина и 34% в группе финастерида. Риск возникновения острой задержки мочи снизился соответственно на 79% в группе комбинированной терапии, на 31% в группе монотерапии доксазозин и на 67% в группе монотерапии финастеридом. Таким образом, в исследовании MTOPS было продемонстрировано преимущество многостороннего подхода у пациентов с симптомами ДГПЖ и риском прогрессирования заболевания [21]. Исследование CombAT также показало преимущество комбинированной терапии в отношении уменьшения симптоматики и риска прогрессирования заболевания. Выполнен сравнительный анализ возможностей комбинированной терапии и монотерапии ингибитором 5-альфа-редуктазы и альфа-1-адреноблокатором в отношении отдаленных исходов заболевания

Урология



(острой задержки мочи, необходимости оперативного лечения) у пациентов с высоким риском прогрессирования ДГПЖ. В исследовании приняли участие 4844 пациента, которые методом рандомизации были разделены на три группы:

- комбинированная терапия (дутастерид 0,5 мг/сут+тамсулозин 0,4 мг/сут, n=1610);
- монотерапия дутастеридом (0,5 мг/сут, n = 1623);
- монотерапия тамсулозином (0,4 мг/сут, n = 1611).

Лечение проводилось в течение 48 месяцев. Исследование CombAT продемонстрировало эффективность долгосрочной комбинированной терапии в отношении не только субъективных данных, но и объективных параметров оценки мочеиспускания. Одновременный прием дутастерида и тамсулозина оказался эффективнее в отношении улучшения симптомов, статистически значимо снижая суммарный балл IPSS по сравнению с каждым из вариантов монотерапии ($p < 0,001$). Через 24 месяца средний суммарный балл по IPSS снизился по сравнению с исходными данными на 6,2 для комбинированного лечения и на 4,9 и 4,3 для дутастерида и тамсулозина соответственно. В период дальнейшего наблюдения в течение 24–48 месяцев достоверное преимущество комбинированной терапии по сравнению с терапией тамсулозином продолжало увеличиваться (с 1,8 до 2,5 балла по IPSS), а по сравнению с монотерапией дутастеридом – сохранялось (от 1,3 до 0,96 балла по IPSS).

Еще один показатель эффективности терапии в исследовании CombAT – время до первого эпизода острой задержки мочи или необходимость

хирургического лечения по поводу ДГПЖ. Статистически значимое увеличение времени отмечено в группе комбинированной терапии по сравнению с группой тамсулозина ($p < 0,001$). Статистического различия между группой комбинированной терапии и группой дутастерида не наблюдалось ($p = 0,18$). Частота нежелательных явлений, связанных с лечением, в группе комбинированной терапии была выше. Это не оказало существенного влияния на переносимость лечения и частоту отмены лечения по причине приема препаратов. Нежелательные явления при комбинированной терапии соответствовали таковым при монотерапии каждым из препаратов, и в целом комбинированная терапия хорошо переносилась в течение 48 месяцев исследования. Исследование подтвердило более высокую эффективность комбинации (альфа-1-адреноблокаторы + ингибиторы 5-альфа-редуктазы) по результатам относительно долгосрочных наблюдений [22].

Таким образом, комбинированная терапия альфа-1-адреноблокатором и ингибитором 5-альфа-редуктазы превосходит монотерапию при длительных сроках наблюдения, демонстрируя хорошие результаты по эффективности и безопасности у пациентов с увеличенным размером предстательной железы и высоким риском прогрессирования ДГПЖ. Необходимость постоянного длительного приема препаратов обуславливает актуальность вопроса стоимости лечения. Зачастую высокая цена ограничивает применение оригинальных препаратов. В практике можно использовать дженерические препараты, которые выпускаются по стандартам

Надлежащей производственной практики (GMP) [1].

В последние десятилетия эффективность комбинированной терапии альфа-1-адреноблокатором и ингибитором 5-альфа-редуктазы настолько высока, что в большинстве случаев вопрос об оперативном лечении откладывается на неопределенное время [23]. У пациентов с СНМП средней и тяжелой степени, факторами риска прогрессирования состояния и отсутствием абсолютных показаний к хирургическому лечению комбинированная терапия может быть рекомендована в качестве альтернативы операции. Согласно рекомендациям Международного согласительного комитета по проблеме ДГПЖ, хирургическое лечение ДГПЖ показано в следующих случаях:

- задержка мочеиспускания (острая или хроническая);
- повторная массивная гематурия, связанная с ДГПЖ;
- почечная недостаточность, обусловленная ДГПЖ;
- камни в мочевом пузыре;
- рецидивирующая инфекция мочевых путей;
- большой дивертикул мочевого пузыря.

Выбор метода оперативного лечения зависит от нескольких параметров, но ведущим является объем предстательной железы [24].

Задача врача-уролога – принимать решение о назначении лечения совместно с пациентом, предоставляя ему подробную информацию обо всех существующих и приемлемых вариантах терапии, применимых к клиническому состоянию пациента, информируя о преимуществах, рисках и стоимости каждого из них [25].

Литература

1. *Gravas S., Cornu J.N., Drake M.J. et al.* Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO) / European Association of Urology, 2018 // www.uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-the-Management-of-Non-neurogenic-Male-LUTS-2018-large-text.pdf.
2. *Martin S.A., Haren M.T., Marshall V.R. et al.* Prevalence and factor associated with uncomplicated storage and voiding lower

urinary tract symptoms in community dwelling Australian men // *World J. Urol.* 2011. Vol. 29. № 2. P. 179–184.

3. *Abrams P., Cardozo L., Fall M. et al.* The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society // *Neurourol. Urodyn.* 2002. Vol. 21. № 2. P. 167–178.
4. *Kogan M.I., Zachoval R., Ozyurt C. et al.* Epidemiology and impact of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms: result of EPIC survey in Russia, Czech Republic, and Turkey // *Curr. Med. Res. Opin.* 2014. Vol. 30. № 10. P. 2119–2130.



5. Kupelian V, Wei J.T, O'Leary M.P. et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms and effect on quality of life in a racially and ethnically diverse random sample: the Boston Area Community Health (BACH) Survey // Arch. Intern. Med. 2006. Vol. 166. № 21. P. 2381–2387.
6. Emberton M., Cornel E.B., Bassi P.F. et al. Benign prostatic hyperplasia as a progressive disease: a guide to the risk factors and options for medical management // Int. J. Clin. Pract. 2008. Vol. 62. № 7. P. 1076–1086.
7. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Демидко Ю.Л., Спивак Л.Г. Лечение хронического простатита как профилактика возможного развития аденомы предстательной железы // Урология. 2012. № 2. С. 39–43.
8. Голубцова Е.Н., Богданов А.Б., Велиев Е.И. Комбинированная терапия симптомов нижних мочевых путей у мужчин: современное состояние проблемы // Эффективная фармакотерапия. 2015. Вып. 26. Урология и нефрология. № 3. С. 14–21.
9. Ефремов Е.А., Мельник Я.И., Охоботов Д.А. Современные аспекты лечения ДГПЖ у сексуально активных пациентов // Эффективная фармакотерапия. 2008. № 20. С. 18–23.
10. American urological association guideline: management of benign prostatic hyperplasia (BPH) // www.auanet.org/documents/education/clinical-guidance/Benign-Prostatic-Hyperplasia.pdf.
11. Ball A.J., Feneley R.C., Abrams P.H. The natural history of untreated "prostatism" // Br. J. Urol. 1981. Vol. 53. № 6. P. 613–616.
12. Спивак Л.Г., Винаров А.З., Евдокимов М.С. Медикаментозная терапия больных аденомой предстательной железы с расстройствами мочеиспускания // Урология. 2012. № 6. С. 96–99.
13. Богданов А.Б., Лукьянов И.В., Велиев Е.И. Эффективность и безопасность комбинированного применения доксазозина и финастерида при лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Трудный пациент. 2007. Т. 5. № 3. С. 41–45.
14. Крюер Е.Д., Hogue S.L., Eaddy M.T., Chandra M.D. Clinical and economic impact of early versus delayed 5-alpha reductase inhibitor therapy in men taking alpha blockers for symptomatic benign prostatic hyperplasia // PT. 2011. Vol. 36. № 6. P. 493–507
15. Винаров А.З., Восканян Г.А., Рохликов И.М., Спивак Л.Г. Современные аспекты безопасности ингибиторов 5α-редуктазы // Урология. 2012. № 6. С. 106–109.
16. Велиев Е.И., Охриц В.Е. Ингибиторы 5-альфа-редуктазы в современной урологической практике // Эффективная фармакотерапия. 2011. Урология и нефрология. № 4. С. 36–41.
17. Lepor H. Long-term efficacy and safety of terazosin in patients with benign prostatic hyperplasia. Terazosin Research Group // Urology. 1995. Vol. 45. № 3. P. 406–413.
18. Djavan B., Chapple C., Milani S., Marberger M. State of art on the efficacy and tolerability of alpha-1-adrenoreceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia // Urology. 2004. Vol. 64. № 6. P. 1080–1081.
19. Farmer R., Hutchinson A., Chapple R. Comparison of the treatment regimens of new and existing LUTS/BPH patients in 6 European countries // Eur. Urol. Suppl. 2004. Vol. 3. P. 60.
20. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И., Харчилава Р.Р. Симптомы нижних мочевых путей и доброкачественная гиперплазия предстательной железы // Урология. Российские клинические рекомендации / под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 15–38.
21. Roehrborn C.G. BPH progression: concept and key learning from MTOPS, ALTESS, COMBAT, and ALF-ONE // BJU Int. 2008. Vol. 101. Suppl. 3. P. 17–21.
22. Roehrborn C.G., Kaplan S.A., Noble W.D. et al. The impact of acute or chronic inflammation in baseline biopsy on the risk of clinical progression of BPH: results from the MTOPS study // J. Urol. 2005. Vol. 173. Suppl. P. 346.
23. Локишин К.Л. К вопросу о комбинированной терапии пациентов с симптомами нижних мочевых путей, обусловленных доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Эффективная фармакотерапия. 2017. Вып. 4. Урология и нефрология. № 1. С. 26–29.
24. 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.
25. Höfner K., Tunn U.W., Reich O.H. Rübber surgery for benign prostatic hyperplasia // Deutsch. Arzteblatt. 2007. Vol. 104. № 36. P. 2424–2429.

Урология

Conservative Therapy (Tamsulosin + Finasteride) of Benign Prostatic Hyperplasia as an Alternative to Surgical Treatment

L.G. Spivak, D.V. Platonova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Darina Vladimirovna Platonova, darina_mma@mail.ru

The article provides a brief overview of options of benign prostatic hyperplasia treatment. For patients at risk of disease progression and symptoms of moderate severity, combination therapy with 5-alpha-reductase inhibitor and alpha-1-adrenoblocker seems to be optimal.

Key words: lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia, conservative therapy, combination therapy



Ава-Петер,
Санкт-Петербург

Природные антифлогистики и антиоксиданты в составе БАД НефраДоз: биологические эффекты при уролитиазе

А.Б. Батько

Адрес для переписки: Андрей Борисович Батько, abb69@mail.ru

В статье представлены биохимические точки приложения основных компонентов биологически активной добавки НефраДоз, используемой в комплексном лечении пациентов с мочекаменной болезнью, а также профилактики и метафилактике этого заболевания. Показан универсальный противовоспалительный и антиоксидантный эффект ресвератрола и марены красильной, применение которых способствует повышению эффективности фармакотерапии пациентов с мочекаменной болезнью. Особое внимание обращено на возможность длительного приема растительных антифлогистиков и антиоксидантов, что актуально с учетом патогенеза уролитиаза.

Ключевые слова: уролитиаз, НефраДоз, марена красильная, ресвератрол

Многообразие методов коррекции метаболических нарушений при уролитиазе диктует необходимость разработки новых препаратов для лечения этого заболевания и использования созданных средств также для профилактики и метафилактики мочекаменной болезни, что подразумевает длительность, а следовательно, и безопасность их применения. Однако многие синтетические таргетные лекарственные средства имеют большое количество побочных эффектов, что определяет их строгие курсовые дозы. По данным С. Götzsche, только в США около 100 тыс. человек ежегодно

умирают от синтетических лекарственных средств, даже если принимают их правильно. Такое же число людей гибнет из-за превышения дозы препаратов или пренебрежения противопоказаниями. Побочные реакции, по подсчетам Европейской комиссии, убивают примерно 200 тыс. граждан Евросоюза ежегодно [1]. Учитывая минимальные побочные эффекты, невысокую стоимость, достаточную и доказанную эффективность препаратов из растительного лекарственного сырья, Всемирная организация здравоохранения подчеркивает пользу их применения для населения всего мира [2]. Ввиду указанных достоинств комплексных

биопрепаратов, возможности их длительного приема без строгого врачебного контроля, а также многовекового опыта фитотерапии потребители отдадут предпочтение нетоксичным препаратам на основе растительного сырья [3].

В настоящее время можно выделить несколько основных групп биологически активных веществ растительного происхождения, используемых в профилактике и лечении различной почечной патологии, в том числе мочекаменной болезни. Употребление в пищу определенных растительных видов в течение многих веков было своеобразной эмпирически найденной профилактикой уролитиаза.

Одно из эффективных на сегодняшний день растительных комбинированных средств – биологически активная добавка НефраДоз. В ее состав входят экстракты корней марены красильной, листьев ортосифона, травы эпимедиума, корней родиолы розовой, корней солодки, листьев гинкго билоба, а также ресвератрол. Рассмотрим биологические эффекты наиболее важных компонентов НефраДоза, влияющих на структуру мочевого камня и обладающих универсальным противовоспалительным и антиоксидантным действием, – марены красильной и ресвератрола.



Основное действующее вещество марены красильной (*Rubia tinctorum L.*) – руберитриновая кислота, которая состоит из ализарина, D-ксилозы и D-глюкозы. В незначительных количествах в растении присутствуют галиозин, пурпурин, квантопурпурин, рубиадин и растительные кислоты. Марена красильная обладает уникальной способностью постепенно разрыхлять и разрушать мочевые камни. Механизм этого действия связан с образованием свободного ализарина из руберитриновой кислоты (после отщепления молекул сахаров в желудочно-кишечном тракте) (рис. 1). Молекула ализарина состоит из трех соединенных в цепочку бензольных колец, к которым прикреплена пара атомов кислорода и гидроксильных групп. Сам по себе ализарин – краситель, однако красящее вещество с трудом прикрепляется к волокну, поэтому требуется предварительная протрава. Если в качестве протравы используются кальций-фосфатные и кальций-карбонатные органо-минеральные комплексы, то свободный ализарин переводит их в окрашенные растворимые углекислые и фосфорнокислые соединения магния, тем самым влияя на структуру мочевого камня, частично разрыхляя его. Свидетельством подобного механизма служит прижизненная окраска костной ткани, которую вызывает марена, взаимодействуя с фосфорнокислыми солями кальция [4, 5]. Таким образом, ализарин как химическое вещество, активно

влияющее на органическую матрицу, с точки зрения философии превращается из «вещи в себе» в «вещь для нас». Этот пример часто приводился классиками марксистско-ленинской философии: «...химические вещества, производимые в телах животных и растений, оставались такими „вещами в себе“, пока органическая химия не стала готовить их одно за другим; тем самым „вещь в себе“ превращалась в „вещь для нас“, как, например, ализарин, красящее вещество марены...» [6].

Препараты марены красильной обладают диуретическими свойствами, оказывают бактерицидное действие в отношении кокковой группы микробов, влияют на тонус верхних мочевых путей, способствуя продвижению камней и песка [7].

Ресвератрол – природное биологически активное вещество из группы фенолов. Впервые выделен в 1939 г. из корней чемерицы белой (*Veratrum grandiflorum O. Loes*). Интерес к нему значительно вырос после 1992 г., когда было доказано его кардиопротективное действие. Сегодня перспективным представляется изучение природных модифицированных фрагментов ресвератрола – производных бензойной и коричной кислот как уже изученных потенциальных модуляторов редокс-состояния биосистем [8].

По химической структуре ресвератрол (3,4,5-тригидроксистильбен) относится к группе растительных полифенолов

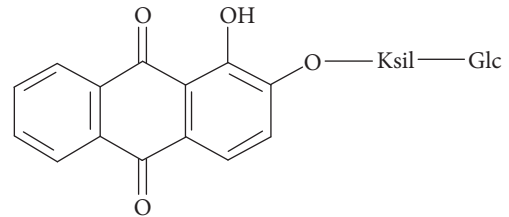


Рис. 1. Руберитриновая кислота в комплексе с глюкозой и ксилозой

(рис. 2). При гомолитическом разрыве химической связи O-H в фенольном остатке молекулы ресвератрола (фрагмент I) образуются два фрагмента – малоактивный ароксил (II), сопряженный с хининовой системой (фрагмент IV), и фрагмент III – атом водорода. Свободный водород (фрагмент III) встречается со свободным радикалом R (фрагмент V), образуя биологически неактивное соединение H-R (фрагмент VI). Такой биохимический механизм оправдывает антиоксидантную активность природного ресвератрола [9].

Именно ресвератрол играет ключевую роль в феномене, получившем название «французский парадокс» и детально описанном в специальной литературе. В настоящее время количество исследований, посвященных изучению свойств ресвератрола, исчисляется тысячами. Экспериментально установлено кардиопротективное, противовоспалительное, иммуномодулирующее, эстрогеноподобное, противоопухолевое, нейропротективное, нефропротективное и антимикробное действие ре-

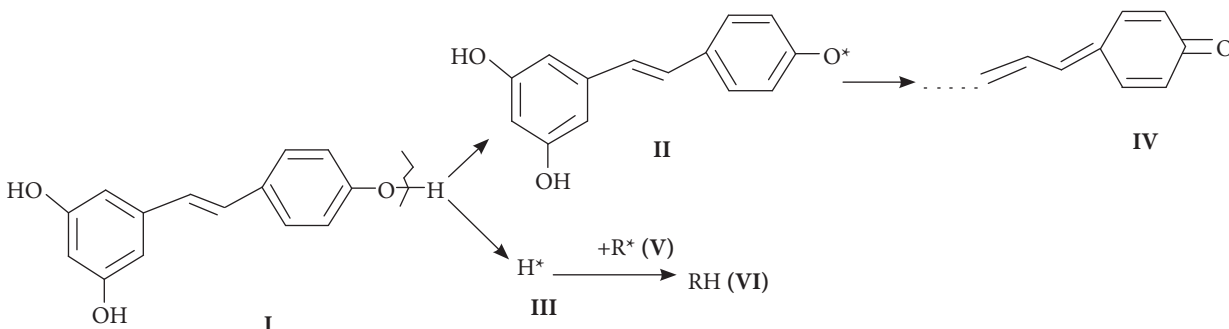


Рис. 2. Структурная формула ресвератрола и предполагаемый механизм блокады свободных радикалов



свератрола. Полученные данные позволяют рассматривать ресвератрол как перспективное терапевтическое средство. Среди многочисленных позитивных эффектов ресвератрола – нормализация клеточного обмена и усиление транспорта кислорода, регуляция жирового обмена в печени, укрепление сосудистой стенки и снижение ее проницаемости, улучшение реологических показателей крови и сосудорасширяющее действие [10].

По химическому составу марена красильная и ресвератрол относятся к естественным гетероароматическим соединениям и являются вторичными продуктами метаболизма растений. Наиболее изучена их противовоспалительная активность как естественное выражение природной антифлогистики. Известно, что воспалительная реакция любого генеза протекает при активном участии эндотелиальных клеток, лейкоцитов, системы коагуляции и комплемента. Известно, что эндотелиальная дисфункция при мочекаменной болезни – одно из важных звеньев формирования порочного круга, который проявляется энзимурией. Обнаружение в моче ферментов щеточной каймы (гамма-глутамилтрансферазы), изоферментов коркового вещества почки (лактатдегидрогеназы 1) – более достоверный диагностический маркер, чем снижение скорости клубочковой фильтрации [11, 12]. В дальнейшем при формировании нефросклероза отмечается повышение мочевой экскреции профибротических факторов (моноцитарного хемотаксического белка 1 и трансформирующего фактора роста бета-1) [13, 14]. При наличии конкремента в мочевых путях в течение длительного времени этот процесс становится неуправляемым.

По современным представлениям, иммунновоспалительные механизмы играют триггерную роль в развитии тубулоинтерстициальных поражений нефрона при мочекаменной болезни. В то

же время практически любое повреждение (наличие камня или инородного тела в виде мочеточникового катетера-стента и проч.) приводит к синтезу медиаторов воспаления (цитокинов и факторов роста), что при их длительном продуцировании извращает типичную физиологическую воспалительную реакцию. Тем самым подтверждаются слова нобелевского лауреата И.И. Мечникова о том, что «...целительная сила природы, главный элемент которой составляет воспалительная реакция, вовсе не есть приспособление, достигшее совершенства...» [15].

Чтобы оценить точку приложения растительных антифлогистиков и антиоксидантов при мочекаменной болезни [16], следует понимать, что любая активация клеток нефрона при уролитолизе способствует длительному хроническому высвобождению тканевых медиаторов, из которых можно выделить несколько групп:

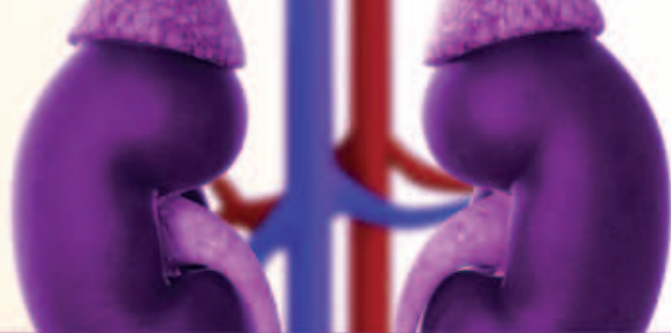
- ✓ хемокины (интерлейкин 8), моноцитарный хемотаксический белок 1, лейкотриен B_2 , участвующие в привлечении лейкоцитов из кровяного русла в очаг инфекции;
- ✓ адгезивные молекулы эндотелия – молекула клеточной адгезии 1, молекула клеточной адгезии сосудистого эндотелия, а также их лиганды: лейкоцитарный интегрин альфа-L/бета-2 и лейкоцитарный интегрин альфа-M/бета-2;
- ✓ противовоспалительные цитокины – тумор-некротический фактор (фактор некроза опухоли альфа), интерлейкины 1 и 6, которые способствуют активации привлеченных лейкоцитов.

Выявленный J. Vaughan в 1980 г. эффект ингибирования флавоноидами комплекса ферментов, катализирующих превращение арахидоновой кислоты, на наш взгляд, наиболее изученный клеточный механизм природной антифлогистики. Блокируя липооксигеназу и циклооксигеназу, ресвератрол снижает син-

тез метаболитов арахидоновой кислоты (12-гидропероксиэйкозатетраеновой кислоты, тромбоксана B_2 и др.) [17].

Значительное количество экспериментальных исследований свидетельствует о нефропротективном действии ресвератрола. Ресвератрол может препятствовать развитию патологических изменений в почках, в том числе диабетической нефропатии, лекарственно-индуцированных поражений, изменений, обусловленных ишемией-реперфузией, обструкцией верхних мочевых путей при мочекаменной болезни посредством влияния на указанные выше процессы хронического воспаления и антиоксидантных эффектов (связывая свободные радикалы – фрагмент V, см. рис. 2), а также путем активации гена *SIRT1* [18]. На модели диабетической нефропатии у крыс в почке *in vivo* обнаружена повышенная экспрессия фактора роста эндотелия сосудов, фетальной почечной киназы 1 и ангиопоэтина 2. Таким образом, *in vivo* ресвератрол может ослаблять выраженность диабетической ангиопатии путем модулирования ангиогенеза [19]. Анализ доступной литературы показал, что в настоящее время известно более 50 клинических исследований свойств ресвератрола, из которых 13 объявлены завершенными. Нефропротективный эффект в клинической практике представлен снижением альбуминурии у больных сахарным диабетом второго типа. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании 2018 г. была продемонстрирована высокая биологическая активность природного ресвератрола (500 мг/сут в течение 90 дней) в сравнении с плацебо [20]. Однако ученые предлагают сделать акцент и на эпигенетических механизмах, индуцированных ресвератролом, особенно тех, которые связаны с ДНК-метилтрансферазой, гистондеацетилазой и лизинспецифической деметилазой 1 [21].

НефраДоз



Помогает выводить мелкие камни и песок независимо от вида камней

Снижает риск повторного камнеобразования

Уникальный состав*



Ортосифон

Обладает мочегонным и обезболивающим эффектами, выводит соли тяжелых металлов и ураты



Гинкго билоба и горянка стрелолистная

Улучшают микроциркуляцию почек, способствуют восстановлению почек после операций, ДЛТ



Ресвератрол

Мощный антиоксидант, защищает почечную ткань от негативных воздействий, предупреждает развитие оксалатных камней



Родиола розовая

Повышает защитные функции организма



Солодка голая

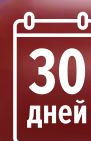
Повышает иммунитет, оказывает противовоспалительное и антимикробное действие



Марена красильная

Разрыхляет фосфатные камни, обладает спазмолитическим эффектом, облегчает выведение мелких камней и песка

Удобная форма выпуска и схема приема



1 упаковка
= 1 курс применения

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

* Среди БАД, зарегистрированных в РФ на апрель 2017

Реклама от мая 2017 г. Имеются противопоказания. Рекомендации по применению: взрослым по 1 капсуле 2 раза в день во время еды. АО «Нижфарм», Россия, 603950, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7. СОГР № RU.77.99.88.003.E.008337.08.15 от 10.08.2015 г.

STADA

Реклама



Таким образом, растительные антифлогистики и антиоксиданты, входящие в состав биологической активной добавки НефраДоз, имеют множество точек биохимического приложения и ввиду их природного происхождения могут длительно применяться при хроническом воспалении в ходе комплексного лечения мочекаменной болезни, не приводя к полипрагмазии. 🌐

Литература

1. *Gotzsche P.* Deadly medicines and organized crime. London: Radcliffe Publishing, 2013.
2. World Health Organization monographs. Updated supplementary guidelines for the manufacture of herbal medicine. Geneva: WHO, 2006.
3. Питание и здоровье в Европе: новая основа действий. Региональные публикации ВОЗ. Европейская серия № 96. ВОЗ, 2004.
4. *Кочкаров М.Х., Шевченко А.М.* Препараты минерального и растительного происхождения, используемые для лечения и профилактики мочекаменной болезни // Фармация и фармакология. 2015. № 6. С. 5–11.
5. *Садовский А.С.* Ализарин марены красильной: вещь-не-в-себе или вещь-не-для-нас? // Химия и жизнь. 2002. № 7. С. 36–38.
6. *Энгельс Ф.* Людвиг Фейербах и конец немецкой классической философии. М.: Гослитиздат, 1948.
7. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. 16-е изд., перераб., испр. и доп. М.: Новая Волна, 2011.
8. *Бизунок Н.А., Дубовик Б.В., Шадыро О.И. и др.* Действие ресвератрола, производных бензойной и коричной кислот на генерацию активных форм кислорода в макрофагах // Вестник Национальной академии наук Беларуси. 2012. № 1. С. 48–53.
9. *Реулец Л.М., Кахановская С.В.* Ресвератрол как антиоксидант // Вестник Приднестровского университета. 2013. № 2. С. 121–123.
10. *Моисеева А.М., Железняк Н.В., Генералова А.Г., Моисеев Д.В.* Фитоалексин ресвератрол: методы определения, механизмы действия, перспективы клинического применения // Вестник фармации. 2012. № 1. С. 63–73.
11. *Батко А.Б., Выходцев С.В.* Маркерные ферменты повреждения почечных канальцев при уролитиазе // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7. № 2. Приложение. С. S123.
12. *Клочков В.В., Клочков А.В.* Диагностическое значение энзимурии в оценке состояния функциональных почечных структур при разных видах и формах нефролитиаза // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2010. № 2. С. 111–118.
13. *Глыбочко П.В., Свистунов А.А., Россоловский А.Н. и др.* Эндотелиальная дисфункция у больных мочекаменной болезнью // Урология. 2010. № 3. С. 3–6.
14. *Глыбочко П.В., Россоловский А.Н., Понукалин А.Н. и др.* Профибротические медиаторы в оценке тубулоинтерстициальных изменений при хирургическом лечении больных мочекаменной болезнью // Саратовский научно-медицинский журнал. 2009. Т. 5. № 3. С. 428–433.
15. *Мечников И.И.* Лекции о сравнительной патологии воспаления. М.: Государственное издательство, 1923.
16. *Азарова О.В., Галактионова Л.П.* Флавоноиды: механизм противовоспалительного действия // Химия растительного сырья. 2012. № 4. С. 61–78.
17. *Bauman J., Bruchhausen F.V., Wurm J.* Flavonoids and related compounds as inhibition of arachidonic acid peroxidation // Prostaglandins. 1980. Vol. 20. № 4. P. 627–639.
18. *Kitada M., Koya D.* Renal protective effects of resveratrol // Oxid. Med. Cell. Longev. 2013. Vol. 2013. ID 568093.
19. *Wen D., Huang X., Zhang M. et al.* Resveratrol attenuates diabetic nephropathy via modulating angiogenesis // PLOS One. 2013. Vol. 8. № 12. ID e82336.
20. *Sattarimezhad A., Roozbeh J., Shirazi B. et al.* Resveratrol reduces albuminuria in diabetic nephropathy: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial // Diabetes Metab. 2018. [Epub. ahead of print].
21. *Guilherme F.S., Gabriel D.B., Aline R.R. et al.* Epigenetic regulatory mechanisms induced by resveratrol // Nutrients. 2017. Vol. 9. № 11. P. 1201–1202.

Natural Antiphlogistics and Antioxidants in Dietary Supplements NefraDoz: Biological Effects in Urolithiasis

A.B. Batko

Ava-Peter, Saint Petersburg

Contact person: Andrey Borisovich Batko, abb69@mail.ru

The article presents the biochemical points of application of the main components of the dietary supplement NefraDoz, being used for the complex treatment of patients with urolithiasis, as well as for the prevention and metaphylaxis of this disease. Shown anti-inflammatory and antioxidant effect of resveratrol, which together with common madder improves the effectiveness of pharmacotherapy in patients with urolithiasis. Specific attention is paid to the possibility of long-term use of plant antiphlogistic and antioxidants, which is important considering the pathogenesis of urolithiasis.

Key words: urolithiasis, NefraDoz, common madder, resveratrol

30 ноября,
1–2 декабря 2018



СЫГРАННЫЙ ОРКЕСТР СПЕЦИАЛИСТОВ – ГАРМОНИЯ ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИНЫ

КОНГРЕСС «PRO9» КОНГРЕСС БЕРЕМЕННЫХ 2018



Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, г. Москва, ул. Академика Опарина, 4

Организаторы

- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушеров России

Формат участия

Пленарное заседание, дискуссионные панели, экспертные диалоги. В рамках конгресса пройдет специализированная выставка, на которой ведущие компании-производители лекарств и медицинского оборудования представят свои последние разработки в области репродуктивного здоровья, акушерства и гинекологии.

Основные темы

- Актуальные вопросы акушерско-гинекологической службы
- Маммология в репродукции
- Текущее состояние неонатологии и педиатрии
- Московская педиатрия – вчера, сегодня, завтра
- Приоритет – здоровье детей
- ЭКО. Проблема XXI века
- Анестезия и реанимация в неонатологии
- Пластическая хирургия и эстетическая косметология на стыке специальностей
- Неврология и эндокринология в фокусе акушерства и гинекологии
- Онкогинекология – особенности современной диагностики и терапии

РЕКЛАМА

Конгресс-оператор



+7 (495) 419-08-68
info@kstinterforum.ru

PRO9.RU



Роль окислительного стресса в патогенезе мужского бесплодия

И.В. Баженов, Е.С. Филиппова

Адрес для переписки: Екатерина Сергеевна Филиппова, filippova.cat@yandex.ru

В мире около 48,5 млн бесплодных пар. Доля мужского фактора в бесплодном браке отличается в разных странах и колеблется от 20 до 70% в зависимости от региона проживания. Важным патогенетическим механизмом снижения мужской фертильности является окислительный стресс, возникающий при нарушении баланса между количеством активных форм кислорода и концентрацией антиоксидантов в сперме. Свободные радикалы кислорода вызывают перекисное окисление липидов в мембранах сперматозоидов и фрагментацию ДНК. Это приводит к нарушению морфологии и подвижности сперматозоидов, снижает вероятность зачатия и увеличивает риск самопроизвольного аборта в ранние сроки беременности. Прием антиоксидантных комплексов позволяет минимизировать последствия окислительного стресса и улучшить качество эякулята. Например, клиническая эффективность сбалансированного комплекса для улучшения сперматогенеза Андродоз доказана в целом ряде отечественных исследований последних лет. Прием антиоксидантов показан пациентам с идиопатической астенотератозооспермией как при планировании естественной беременности, так и при подготовке к использованию вспомогательных репродуктивных технологий.

Ключевые слова: мужское бесплодие, окислительный стресс, антиоксидантная терапия

Введение

В мире около 48,5 млн бесплодных пар. Доля мужского фактора в бесплодном браке отличается в разных странах и колеблется от 20 до 70% в зависимости от региона проживания. Процент бесплодных мужчин составляет от 2,5 до 12% [1].

Мужское бесплодие может быть вызвано различными факторами: генетическими аномалиями, ги-

погонадизмом, крипторхизмом, варикоцеле, инфекциями, аутоиммунными и системными заболеваниями, раком яичек и др. Однако в 30–40% случаев этиологию нарушений сперматогенеза установить не удается и состояние расценивается как идиопатическая олигоастенотератозооспермия.

Одной из установленных причин снижения фертильности спермы является окислительный стресс.

Известно, что различные параметры спермы, такие как количество, подвижность и морфология сперматозоидов, чувствительны к действию свободных радикалов [2]. Активные формы кислорода (АФК) в норме образуют сами сперматозоиды, и АФК играют важную физиологическую роль в механизмах капацитации и акросомной реакции, то есть необходимы для проникновения сперматозоида в яйцеклетку. Наряду с образованием АФК непрерывно происходит их деактивация антиоксидантами, содержащимися в семенной плазме, что обеспечивает баланс между оксидантной и антиоксидантной системами в семявыносящих путях. Нарушение баланса неизбежно ведет к ухудшению фертильности. Сперматозоиды более чувствительны к окислительному стрессу, чем другие клетки, вследствие маленького объема цитоплазмы, низкой концентрации антиоксидантов и большого количества полиненасыщенных жирных кислот, легко подвергающихся перекисному окислению. Кроме того, структура сперматозоидов такова, что антиоксидантные ферменты оказываются неспособными защитить клеточную мембрану на уровне хвоста и акросомы [2].

Инкубация сперматозоидов под высоким давлением кислорода приводит к уменьшению их количества и подвижности, добавление к культуре клеток каталазы предотвращает данный эффект [3]. Обладая высокой окислительной способностью, АФК вы-



зывают повреждение различных компонентов клеточной стенки и органелл сперматозоида, особенно липидных, белковых молекул, а также ДНК. Среди наиболее значимых негативных эффектов взаимодействия АФК с половыми клетками – перекисное окисление липидов и повреждение ДНК [4]. Исследования генетического материала сперматозоидов у пациентов с тератозооспермией доказывают высокий уровень фрагментации ДНК на фоне повышенного содержания АФК в образцах эякулята [5]. Вызванное окислительным стрессом нарушение структуры ДНК у бесплодных мужчин встречается в 100 раз чаще, чем у фертильных. Кроме того, в ряде исследований продемонстрировано, что уровень АФК повышен в эякуляте мужчин, чьи партнерши имели в анамнезе выкидыши [6].

Факторы, индуцирующие окислительный стресс и негативно влияющие на сперматогенез

Целый ряд факторов может отрицательно сказываться на сперматогенезе, вызывая окислительный стресс.

Воспаление

Источниками образования АФК в сперме, кроме самих сперматозоидов, являются лейкоциты [7]. Лейкоцитоспермия и значительная доля сперматозоидов с фрагментированной ДНК часто наблюдаются одновременно [8]. В условиях хронического воспаления активированные лейкоциты начинают вырабатывать АФК, концентрации которых могут в 1000 раз превышать количество свободных радикалов, продуцируемых самими сперматозоидами [9]. Назначение антибактериальной терапии даже при незначительной лейкоцитоспермии ($0,2-1/10^6$ в 1 мл) существенно повышало вероятность наступления спонтанной беременности [10].

Инфекция также приводит к существенному снижению выработки тестостерона и угнетению сперматогенеза в яичках. J.A. Allen

и соавт. доказали, что в основе этого процесса лежит окислительный стресс. У мышей воспаление, индуцированное интраперитонеальным введением липополисахарида, повышает уровень АФК, что вызывает стимуляцию перекисного окисления в мембранах клеток Лейдига и нарушает стероидогенез [11].

Перекрыт яичка

Перекрыт яичка – редкое заболевание, встречающееся преимущественно в детском и пубертатном периоде и приводящее к ухудшению качества спермы в зрелом возрасте у 35% пациентов. Нарушение кровоснабжения вызывает в ткани яичка усиленное продуцирование оксида азота и пероксида водорода, перекисное окисление липидов, снижение концентрации антиоксидантов и стимулирует апоптоз [12]. Даже короткий, менее трех часов, период ишемии сопровождается окислительным стрессом, уменьшением уровня глутатиона и нарушением морфологии сперматозоидов. Если перекрыт не ликвидирован в течение трех-четырех часов, это может привести к постепенному уменьшению яичка в размерах [3]. Повреждение тестикулярной ткани при перекрыте яичка может быть сведено к минимуму за счет перорального приема антиоксидантов, в частности селена, ресвератрола, L-карнитина, фенилэтилового эфира кофейной кислоты, экстракта чеснока (*Allium sativum*) и др. [13].

Повышение температуры в мошонке
Любые факторы, вызывающие повышение температуры яичек, ассоциированы с окислительным стрессом. Кроме того, высокая температура деактивирует антиоксидантные ферменты – каталазу и супероксиддисмутазу. Культивирование созревающих сперматозоидов при повышенной температуре сопровождается нарастанием концентрации АФК и усилением апоптоза. Добавление каталазы предотвращает клеточную гибель за счет снижения уровня пероксида водорода [14].

Варикоцеле

В ряде исследований продемонстрировано, что варикоцеле вызывает окислительный стресс и ассоциируется с увеличенной продукцией АФК сперматозоидами, высоким уровнем фрагментации ДНК и низким содержанием антиоксидантов в сперме [15, 16].

Диабет

В экспериментах на животных моделях доказано, что диабет приводит к окислительному стрессу в яичках за счет увеличения продукции АФК. Повреждение генетического материала сперматозоидов в условиях окислительного стресса влечет за собой снижение фертильности и увеличивает частоту гибели плода. Уровень фрагментации ДНК сперматозоидов у мужчин с сахарным диабетом выше, чем у их сверстников без диабета [17].

Гипертиреоз

Окислительный стресс в яичках на фоне гипертиреоза связан с усилением митохондриальной активности и одновременным высвобождением электронов из митохондриальной электрон-транспортной цепи вследствие усиленной выработки тироксина [18]. Клинические исследования показали, что повышение уровня гормонов щитовидной железы сопровождается ухудшением качества спермы, особенно снижением подвижности сперматозоидов [19]. Осложнения, обусловленные гипертиреоз-индуцированным окислительным стрессом, могут быть нивелированы приемом антиоксидантов, например мелатонина [20].

Токсины

Токсины, содержащиеся в окружающей среде, могут провоцировать окислительный стресс и вызывать нарушения сперматогенеза. В эксперименте на мышах доказано, что пестициды, в частности гексахлорциклогексан, значительно увеличивают продукцию АФК сперматозоидами, приводят к поражению зародышевых клеток и индуци-

урология



руют апоптоз [21]. Аналогичным действием обладают промышленные загрязнители, например нонилфенол и 1,3-динитробензол. Метоксиэтанол, используемый в качестве растворителя в составе красок, эмалей, масел и тормозной жидкости, может стать причиной развития в яичках окислительного стресса и привести к атрофии [22]. Высокие концентрации тяжелых металлов (например, кадмия и железа) также индуцируют окислительный стресс в ткани яичек [23]. Курение стимулирует избыточное образование АФК во всех тканях организма, в том числе яичках, что в сочетании с прямым токсическим действием на сперматогенез ведет к мужскому бесплодию [24].

Ионизирующая радиация

Яички чувствительны к рентгеновскому излучению, в том числе из-за того, что облучение ассоциировано с окислительным стрессом. Замечено, что не все клетки в тестикулярной ткани одинаково восприимчивы к действию рентгеновских лучей. Наиболее устойчивы клетки Сертоли и Лейдига за счет более высокой концентрации антиоксидантов [25].

Возраст

Согласно результатам многочисленных исследований, по мере старения в организме вырабатывается все меньше ферментных и неферментных антиоксидантов, что усиливает окислительный стресс, в том числе в яичках. Качество и количество сперматозоидов с возрастом снижаются [26].

Борьба с окислительным стрессом

АФК, продуцируемые лейкоцитами и сперматозоидами, оказывают фатальное действие на функцию спермиев у бесплодных мужчин. Поэтому АФК, образующиеся в сперме, должны постоянно инактивироваться, чтобы их уровень оставался низким, но в то же время достаточным для нормального функционирования клеток. Антиоксиданты могут быть эндогенными и экзогенными. Эндогенные подразделяются на

ферментные, такие как каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, и неферментные, например глутатион, витамин Е, витамин А, витамин С, таурин, коэнзим Q₁₀ и L-карнитин. Экзогенные антиоксиданты (витамины Е и С, каротиноиды) поступают в организм с пищей [27].

Применение пероральных антиоксидантов выражено снижает индекс фрагментации ДНК, в том числе в условиях окислительного стресса. Если окислительный стресс участвует в этиологии повреждений ДНК, то антиоксидантная терапия должна быть частью лечения [28].

В Кохрановский обзор (2014) были включены 48 исследований с участием 4179 субфертильных мужчин. Сравнивалась эффективность приема монокомпонентных или комбинированных антиоксидантов с плацебо, отсутствием лечения или применением другого антиоксиданта. Ожидаемая частота наступления клинической беременности партнерш субфертильных мужчин, которые не принимали антиоксиданты, составила шесть случаев из 100 по сравнению с 11–28 случаями из 100 среди мужчин, принимавших антиоксиданты. Ожидаемый уровень живорождений для субфертильных мужчин в группе плацебо или без терапии составил пять из 100 по сравнению с мужчинами, принимавшими антиоксиданты, – 10–31 из 100 [29].

В антиоксидантной терапии нуждаются мужчины в парах, не только планирующих естественную беременность, но и готовящихся к зачатию с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. Это связано с тем, что АФК, присутствующие в эякуляте в естественных условиях, становятся причиной окислительного стресса при применении методов вспомогательных репродуктивных технологий. Усиленное образование АФК наблюдается при криоконсервации и оттаивании эякулята, воздействии факторов внешней и культуральной среды. Инкубационный пери-

од тоже способствует накоплению свободных радикалов [30]. Концентрация кислорода в культуральной среде до 20 раз выше таковой в женском репродуктивном тракте. Повышенные уровни АФК ассоциируются с нарушениями развития бластоцисты и частотой оплодотворений [31].

М.А. Baker и соавт. выявили отрицательную корреляцию между повышенным уровнем АФК в сперме и частотой оплодотворений, качеством эмбрионов и достижением клинических беременностей [32].

К. Tremellen и соавт. обнаружили достоверную связь между приемом антиоксидантов и частотой живорождений в парах, проходящих программы экстракорпорального оплодотворения/интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку [33]. В настоящее время при лечении идиопатического мужского бесплодия преимущество отдается комбинациям пероральных антиоксидантов, что позволяет усилить клинический эффект.

Р. Gharagozloo и соавт. обнаружили, что комбинация L-карнитина (500 мг), фолиевой кислоты (450 мкг), витамина С (60 мг), ликопина (10 мг), селена (55 мкг), витамина Е (200 мг), цинка (10 мг) значительно уменьшает уровень 8-гидрокси-десоксигуанозина, маркера повреждения ДНК, в сперматозоидах мышей [4].

Влияние комбинированного приема витамина С (100 мг), витамина Е (100 мг), фолиевой кислоты (500 мкг), цинка (25 мг), селена (100 мкг), N-ацетилцистеина (50 мг), L-карнитина (300 мг), цитруллин (300 мг), ликопина (4 мг) и коэнзима Q₁₀ (15 мг) на качество спермы изучено на 147 пациентах. Было продемонстрировано значимое увеличение концентрации, подвижности и улучшение морфологии сперматозоидов [34].

Р. Gorinath и соавт. в плацебо-контролируемом исследовании доказали эффективность и безопасность применения у мужчин с астенотератозооспермией комбинированного антиоксидантного препарата (в его состав вхо-



дили 50 мг коэнзима Q₁₀, 500 мг L-карнитина, 2,5 мг ликопина и 12,5 мг цинка) [35].

К. Tremellen и соавт. провели проспективное рандомизированное плацебоконтролируемое двойное слепое исследование на 60 парах с мужским фактором бесплодия. Мужчины принимали один раз в сутки капсулу комбинированного препарата, содержащего 400 МЕ витамина Е, 50 мг витамина С, 6 мг ликопина, 25 мг цинка, 25 мкг селена, 5 мг фолиевой кислоты и 1000 мг чеснока, либо плацебо. В группе, получавшей антиоксидантный комплекс, клиническая беременность была достигнута в 38,5% случаев, в группе плацебо – в 16% случаев [33].

Одним из наиболее хорошо изученных комплексных антиоксидантов на российском рынке является АндроДоз. К настоящему времени накоплен большой отечественный опыт его использования в лечении идиопатического мужского бесплодия: завершено 11 опытов применения с участием 696 пациентов.

В российском многоцентровом открытом исследовании через три месяца от начала приема АндроДоза отмечено статистически значимое повышение общего количества активно подвижных сперматозоидов (А + В). По окончании терапии количество патологических форм сперматозоидов снизилось на 26,32% (p = 0,0001), причем данный показатель нормализовался у 100% пациентов с исходным критическим увеличением (> 96% патологических форм). По завершении курса 87,6% пациентов расценили эффект от проведенной терапии как хороший и выраженный [36]. Согласно результатам, полученным Е.С. Дендеберовым и И.В. Виноградовым (2014), прием АндроДоза в течение трех месяцев пациентами с идиопатической патоспермией приводил к увеличению объема эякулята на 45,7%, концентрации сперматозоидов на 18,5%, общей их подвижности на 33,7%, активной подвижности на 38,4% и количес-

тва морфологически нормальных форм на 50% [37].

Назначение АндроДоза мужчинам с идиопатической патоспермией, по данным С.Д. Дорофеева и соавт. (2015), позволило через полтора месяца приема достичь увеличения объема эякулята, концентрации сперматозоидов, количества подвижных и морфологически нормальных форм сперматозоидов [38].

А.Ю. Цуканов (2016) показал, что применение комплекса АндроДоз у здоровых мужчин оказало значимый положительный эффект на показатели эякулята, повышая вероятность зачатия. В сравнении с контрольной группой выявлены статистически значимые различия по следующим показателям: объем эякулята, концентрация сперматозоидов, доли жизнеспособных сперматозоидов и сперматозоидов с поступательным движением, а также количество патологических форм сперматозоидов [39].

В исследовании В.А. Божедомова и соавт. (2016) через полтора месяца приема комплекса АндроДоз у 2/3 пациентов наблюдалось значимое уменьшение повреждения ДНК сперматозоидов. Статистически значимо уменьшилась выраженность окислительного стресса, о чем свидетельствовало уменьшение продукции АФК отмытыми сперматозоидами в 70% случаев (p < 0,05) в среднем по группе более чем в два раза [40]. Высокая эффективность достигнута за счет оптимального подбора компонентов, входящих в состав комплекса.

L-карнитин. Антиоксидант, который играет решающую роль в метаболизме жиров в качестве кофермента. Витамин содержится почти во всех клетках организма, отвечает за транспорт жирных кислот в митохондрии и использование их в качестве источника энергии. Основные пищевые источники карнитина – мясо, рыба, молоко и молочные продукты. Концентрация L-карнитина в придатках яичек в 2000 раз превышает его концентрацию в плазме крови [41]. Карнитин по-

вышает клеточную энергию в митохондриях, защищает мембраны сперматозоидов и ДНК от индуцированного АФК апоптоза [42]. S.D. Haseen Ahmed и соавт. установили, что содержание левокарнитина в сперме бесплодных мужчин ниже такового у мужчин контрольной группы. Кроме того, обнаружена выраженная корреляция между уровнем карнитина и количеством, подвижностью и концентрацией сперматозоидов [43].

Как продемонстрировали А. Lenzi и соавт. в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, прием 2 г L-карнитина и 1 г ацетил-L-карнитина в сутки в течение шести месяцев позволил добиться значимого улучшения всех параметров спермограммы [44].

L-аргинин. Биологически активный изомер условно незаменимой аминокислоты аргинина. Белки семенной жидкости почти на 80% состоят из L-аргинина, и его дефицит может приводить к нарушению сперматогенеза и бесплодию. L-аргинин усиливает сперматогенез, участвует в упаковке ДНК сперматозоидов [45]. Кроме того, L-аргинин играет роль в регуляции эректильной функции. Будучи предшественником оксида азота, поддерживает хороший ток крови в мужских половых органах, способствует нормализации эрекции [46].

Коэнзим Q₁₀ (убихинон). Неферментный антиоксидант, защищающий мембраны клеток от перекисного окисления липидов. Содержится в мясе, соевом масле, сардинах, арахисе. Присутствует в семенной плазме, выполняя важные метаболическую и антиоксидантную функции. Показана прямая корреляция концентрации коэнзима Q₁₀ и параметров эякулята. Концентрация коэнзима Q₁₀ снижена при азооспермии и варикоцеле [47].

В нескольких крупных плацебоконтролируемых исследованиях продемонстрировано, что коэнзим Q₁₀ при приеме 200–300 мг/сут в течение 26 недель способствовал увеличению коли-



чества, качества и подвижности сперматозоидов [48].

L-карнозин. Водорастворимый антиоксидант, который усиливает эффект жирорастворимых антиоксидантов, например альфа-токоферола [49]. В эксперименте нейтрализует тяжелые металлы, предотвращает отравление организма различными токсинами [50]. Защищает репродуктивную систему от вредных воздействий, стимулирует сперматогенез и улучшает подвижность сперматозоидов. Благодаря антиапоптозному эффекту предотвращает дисфункцию яичек, вызванную гамма-облучением, восстанавливая сперматогенез [51].

Солодка голая (Glycyrrhiza glabra). Корни и корневища солодки содержат глицирризиновую кислоту и флавоноиды, оказывающие противовирусное, противогрибковое, противовоспалительное, противоаллергическое, иммуномодулирующее, тонизирующее действие [52]. Глицирризиновая кислота подавляет активность тромбина, в том числе присутствующего в сперме и участвующего в процессе ее сгущения, обладает муколитическим действием и обеспечивает разжижение и увеличение объема эякулята [53]. Благодаря мощному антиоксидантному эффекту способствует снижению фрагментации ДНК клеток [54].

Цинк (Zn). Играет ключевую роль в процессах развития яичек, стероидогенезе, синтезе и секреции лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, формировании и созревании сперматозоидов, акросомной реакции и оплодотворении. Цинк встраивается в хроматин сперматозоида во время сперматогенеза на начальной стадии компактизации ядра. Одно из первых проявлений дефицита цинка – блокирование созревания сперматозоидов еще до стадии элонгированных сперматид [55].

Хроматин свежееякулированных сперматозоидов стабилизируется при помощи солевых мостиков, в которых цинк связывает тиоль-

ные группы протаминов и гистидин, предотвращая их окисление. Этот тип солевого мостика противодействует деконденсации хроматина под воздействием среды в пробирке. Частичный дефицит или преждевременный вывод цинка из эякулята одновременно с частичной деконденсацией хроматина «оголяет» ДНК перед повреждающими факторами [56]. По данным Всемирной организации здравоохранения, около трети населения планеты испытывает дефицит цинка, что обуславливает потребность в его пероральном приеме. Лактат цинка, содержащийся в добавке Андродоз, – молочнокислая форма цинка, наиболее легко усваиваемая в пищеварительном тракте.

Витамин Е (токоферол). Предотвращает повреждение клеточных стенок, нейтрализуя пероксид водорода и другие АФК. Необходим для роста новых клеток, нормального функционирования иммунной системы. Доказано, что прием витамина Е снижает коэффициент окислительного стресса в ткани яичек, повышает подвижность сперматозоидов и положительно влияет на их способность проникать в яйцеклетку [57]. Витамин Е проявляет синергизм с ретинолом и селеном [58].

Витамин А (ретинол). Важное звено антиоксидантной системы, защищает клеточные мембраны от окисления, влияет на синтез белков и поддерживает репродуктивную функцию, участвует в дифференцировке половых клеток. Витамин А в семенной жидкости нужен для нормального сперматогенеза и поддержания подвижности сперматозоидов. Кроме того, витамин А улучшает усвоение цинка и усиливает его антиоксидантное действие [59].

Селен (Se). В настоящее время практически все антиоксидантные комплексы для повышения мужской фертильности содержат селен, что оправдано клиническими исследованиями. Селен важен для метаболизма тестос-

терона и входит в состав митохондриальной капсулы сперматозоида. Применение селена субфертильными пациентами статистически значительно повышало подвижность сперматозоидов [60]. Селен также препятствует окислительному повреждению ДНК сперматозоидов. В эксперименте на мышинной модели частота экстракорпорального оплодотворения была на 67% ниже при использовании спермы с алиментарным дефицитом селена. Авторы пришли к выводу, что дефицит этого микроэлемента связан с индуцированием окислительного стресса и дальнейшей конденсацией хроматина [61]. Получены экспериментальные данные о том, что дефицит селена по отцовской линии во время зачатия может ассоциироваться с пролиферацией клеток и повышенным риском рака молочной железы у женского потомства. Комплекс Андродоз содержит селен в органической форме (Витасил-Se (селен)-С), что обеспечивает постепенное его всасывание в кишечнике без резких подъемов концентрации в крови и риска передозировки [62].

Возможность совмещения жирорастворимых и водорастворимых антиоксидантных компонентов в составе Андродоза обеспечена технологией микрокапсулирования ActiRelease, которая применяется в производстве жирорастворимых субстанций Андродоза (коэнзима Q₁₀, витаминов Е и А). Технология позволяет разделить активные ингредиенты на микроскопические наночастицы, что в сочетании с особой полисахаридной матрицей обеспечивает водорастворимость, стабильность и оптимальную концентрацию компонентов состава Андродоза, а также равномерное замедленное высвобождение активных веществ в организме [63].

Опасность переизбытка антиоксидантов

АФК в физиологических концентрациях играют важную роль,

ГОТОВИТЬСЯ К БЕРЕМЕННОСТИ — ЭТО ПО-МУЖСКИ!



АНДРОДОЗ — СБАЛАНСИРОВАННЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ МУЖСКОЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ

- Способствует улучшению репродуктивной функции у мужчин
- Повышает концентрацию и подвижность сперматозоидов
- Может использоваться при подготовке к зачатию



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

ИЗГОТОВИТЕЛЬ: ООО «Витамер», 129110, г. Москва, Орлово-Давыдовский пер., д. 1, пом. III (адрес производства: Владимирская обл., г. Петушки, ул. Совхозная, д. 11). ООО НПО «ФармВИЛАР», 249096, Калужская область, г. Малоярославец, ул. Коммунистическая, д. 115. МАРКЕТИНГ И ДИСТРИБЬЮЦИЯ: АО «Нижфарм», Россия, 603950, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7, Бокс №459, тел. +7 (831) 278-80-88, факс: +7 (831) 430-72-13. Свидетельство о государственной регистрации: № RU.77.99.11.003.E.001623.04.17 от 04.04.2017 г. Продукт прошел добровольную сертификацию. Имеются противопоказания. Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом. Реклама



участвуя в процессах капацитации, гиперактивации, акросомной реакции и взаимодействия с ооцитом. В связи с этим недостаточное количество АФК на фоне переизбытка антиоксидантов также может стать причиной дисбаланса и снижения фертильности эякулята.

Инкубация эмбриональных клеток при низких концентрациях H_2O_2 стимулирует пролиферацию, в то время как воздействие более высоких концентраций приводит к дифференциации или апоптозу [64].

Несбалансированные антиоксидантные комплексы и применение антиоксидантов в дозах, превышающих физиологические, могут вызвать чрезмерную элиминацию свободных радикалов, что негативно скажется на про-

цессе созревания сперматозоидов и оплодотворении. Например, прием витамина С длительно или в высоких дозах весьма неоднозначно влияет на сперматогенез. Витамин С способен оторвать все дисульфидные связи белков, способствуя их денатурации, что приведет к окислению мембран в фазах I и III сперматогенеза и неправильной упаковке ДНК [65].

Кроме того, следует избегать добавок с железом и медью, если не установлен выраженный дефицит этих элементов, поскольку они усиливают выработку свободных радикалов (реакции Габера – Вейса и Фентона) [66].

Селен в высоких концентрациях может вытеснять цинк и влиять на процессы метилирования

ДНК, нарушая, таким образом, генетическую стабильность. Согласно G. Vleau и соавт., концентрация селена в семенной плазме должна быть в строгом диапазоне от 50 до 70 нг/мл. Переизбыток элемента приводит к уменьшению подвижности и более высокой частоте возникновения астенозооспермии с последующим ростом частоты выкидышей [67].

Заключение

Окислительный стресс – один из ведущих факторов в патогенезе олигоастенотератозооспермии. Использование сбалансированных антиоксидантных комплексов позволяет уменьшить негативные последствия повышенной секреции АФК и улучшить качество эякулята. 🌐

Литература

1. Agarwal A., Mulgund A., Hamada A., Chyatte M.R. A unique view on male infertility around the globe // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2015. Vol. 13. ID 37.
2. Saleh R.A., Agarwal A. Oxidative stress and male infertility: from research bench to clinical practice // *J. Androl.* 2002. Vol. 23. № 6. P. 737–752.
3. Aitken R.J., Clarkson J.S. Cellular basis of defective sperm function and its association with the genesis of reactive oxygen species by human spermatozoa // *J. Reprod. Fertil.* 1987. Vol. 81. № 2. P. 459–469.
4. Gharagorzloo P., Gutiérrez-Adán A., Champroux A. et al. A novel antioxidant formulation designed to treat male infertility associated with oxidative stress: promising preclinical evidence from animal models // *Hum. Reprod.* 2016. Vol. 31. № 2. P. 252–262.
5. Lewis S.E., Simon L. Clinical implications of sperm DNA damage // *Hum. Fertil. (Camb.)*. 2010. Vol. 13. № 4. P. 201–207.
6. Tarozzi N., Bizzaro D., Flamigni C., Borini A. Clinical relevance of sperm DNA damage in assisted reproduction // *Reprod. Biomed. Online.* 2007. Vol. 14. № 6. P. 746–757.
7. Whittington K., Ford W.C. Relative contribution of leukocytes and of spermatozoa to reactive oxygen species production in human sperm suspensions // *Int. J. Androl.* 1999. Vol. 22. № 4. P. 229–235.
8. Fariello R.M., Del Giudice P.T., Spaine D.M. et al. Effect of leukocytospermia and processing by discontinuous density gradient on sperm nuclear DNA fragmentation and mitochondrial activity // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2009. Vol. 26. № 2–3. P. 151–157.
9. Plante M., de Lamirande E., Gagnon C. Reactive oxygen species released by activated neutrophils, but not by deficient spermatozoa, are sufficient to affect normal sperm motility // *Fertil. Steril.* 1994. Vol. 62. № 2. P. 387–393.
10. Hamada A., Agarwal A., Sharma R. et al. Empirical treatment of low-level leukocytospermia with doxycycline in male infertility patients // *Urology.* 2011. Vol. 78. № 6. P. 1320–1325.
11. Allen J.A., Diemer T., Janus P. et al. Bacterial endotoxin lipopolysaccharide and reactive oxygen species inhibit Leydig cell steroidogenesis via perturbation of mitochondria // *Endocrine.* 2004. Vol. 25. № 3. P. 265–275.
12. Anderson J.B., Williamson R.C. Fertility after torsion of the spermatic cord // *Br. J. Urol.* 1990. Vol. 65. № 3. P. 225–230.
13. Sarica K., Kupeli B., Budak M. et al. Influence of experimental spermatic cord torsion on the contralateral testis in rats: Evaluation of tissue free oxygen radical scavenger enzyme levels // *Urol. Int.* 1997. Vol. 58. № 4. P. 208–212.
14. Ikeda M., Kodama H., Fukuda J. et al. Role of radical oxygen species in rat testicular germ cell apoptosis induced by heat stress // *Biol. Reprod.* 1999. Vol. 61. № 2. P. 393–399.
15. Smith R., Kaune H., Parodi D. et al. Increased sperm DNA damage in patients with varicocele: relationship with seminal oxidative stress // *Hum. Reprod.* 2006. Vol. 21. № 4. P. 986–993.
16. Asmis R., Qiao M., Rossi R.R. et al. Adriamycin promotes macrophage dysfunction in mice // *Free Radic. Biol.* 2006. Vol. 41. № 1. P. 165–174.
17. Agbaje I.M., Rogers D.A., McVicar C.M. Insulin dependant diabetes mellitus: implications for male reproductive function // *Hum. Reprod.* 2007. Vol. 22. № 7. P. 1871–1877.
18. Sahoo D.K., Roy A., Chattopadhyay S., Chainy G.B. Effect of T3 treatment on glutathione redox pool and its metabolizing enzymes in mitochondrial and post-mitochondrial fractions of adult rat testes // *Indian J. Exp. Biol.* 2007. Vol. 45. № 4. P. 338–346.



19. Krassas G.E., Pontikides N., Deligianni V., Miras K. A prospective controlled study of the impact of hyperthyroidism on reproductive function in males // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. № 8. P. 3667–3671.
20. Mogulkoc R., Baltaci A.K., Aydin L. et al. Pinealectomy increases oxidant damage in kidney and testis caused by hyperthyroidism in rats // *Cell Biochem. Funct.* 2006. Vol. 24. № 5. P. 449–453.
21. Samanta L., Chainy G.B. Comparison of hexachlorocyclohexane induced oxidative stress in the testis of immature and adult rats // *Comp. Biochem. Physiol. C Pharmacol. Toxicol. Endocrinol.* 1997. Vol. 118. № 3. P. 319–327.
22. McClusky L.M., de Jager C., Bornman M.S. Stage-related increase in the proportion of apoptotic germ cells and altered frequencies of stages in the spermatogenic cycle following gestational, lactational, and direct exposure of male rats to p-nonylphenol // *Toxicol. Sci.* 2007. Vol. 95. № 1. P. 249–256.
23. Koizumi T., Li Z.G. Role of oxidative stress in single-dose, cadmium-induced testicular cancer // *J. Toxicol. Environ. Health.* 1992. Vol. 37. № 1. P. 25–36.
24. Mattison D.R. The effects of smoking on fertility from gametogenesis to implantation // *Environ. Res.* 1982. Vol. 28. № 2. P. 410–433.
25. Lee K., Park J.S., Kim Y.J. et al. Differential expression of Prx I and II in mouse testis and their up-regulation by radiation // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002. Vol. 296. № 2. P. 337–342.
26. Syntin P., Chen H., Zirkin B.R., Robaire B. Gene expression in Brown Norway rat Leydig cells: effects of age and of age-related germ cell loss // *Endocrinology.* 2001. Vol. 142. № 12. P. 5277–5285.
27. Adewoyin M., Ibrahim M., Roszaman R. et al. Male infertility: the effect of natural antioxidants and phytochemicals on seminal oxidative stress // *Diseases.* 2017. Vol. 5. № 1. ID E9.
28. Greco E., Iacobelli M., Rienzi L. et al. Reduction of the incidence of sperm DNA fragmentation by oral antioxidant treatment // *J. Androl.* 2005. Vol. 26. № 3. P. 349–353.
29. Showell M.G., Mackenzie-Proctor R., Brown J. et al. Antioxidants for male subfertility // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 12. CD007411.
30. Ефремов Е.А., Касатонова Е.В., Мельник Я.И. Антиоксидантная терапия мужского бесплодия как возможность улучшить исходы вспомогательных репродуктивных технологий // *Эффективная фармакотерапия.* 2017. Вып. 22. Урология и нефрология. Спецвыпуск «Мужское здоровье». С. 32–38.
31. Gupta S., Malhotra N., Sharma D. et al. Oxidative stress and its role in female infertility and assisted reproduction: clinical implications // *Int. J. Fertil. Steril.* 2009. Vol. 2. № 4. P. 147–164.
32. Baker M.A., Aitken R.J. Reactive oxygen species in spermatozoa: methods for monitoring and significance for the origins of genetic disease and infertility // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2005. Vol. 3. ID 67.
33. Tremellen K., Miari G., Froiland D., Thompson J. A randomised control trial examining the effect of an antioxidant (Menevit) on pregnancy outcome during IVF-ICSI treatment // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2007. Vol. 47. № 3. P. 216–221.
34. Wirleitner B., Vanderzwalmen P., Stecher A. et al. Dietary supplementation of antioxidants improves semen quality of IVF patients in terms of motility, sperm count, and nuclear vacuolization // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2012. Vol. 82. № 6. P. 391–398.
35. Gopinath P., Kalra B., Saxena A. et al. Fixed dose combination therapy of antioxidants in treatment of idiopathic oligoasthenozoospermia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial // *Int. J. Infertil. Fetal. Med.* 2013. Vol. 4. № 1. P. 6–13.
36. Камалов А.А., Абоян И.А., Ситдыкова М.Э. и др. Применение биологически активного комплекса Андродоз® у пациентов с патоспермией и иммунологическим фактором infertility. Результаты мультицентрового клинического исследования // *Фарматека.* 2014. № 4. С. 32–44.
37. Дендеев Е.С., Виноградов И.В. Опыт применения биокомплекса Андродоз для фертилизации больных с идиопатической патоспермией // *Эффективная фармакотерапия.* 2014. Вып. 41. Урология и нефрология. № 4. С. 24–26.
38. Дорофеев С.Д., Ефремов Е.А., Симаков В.В. Терапия идиопатической патоспермии // *Эффективная фармакотерапия.* 2015. Вып. 18. Урология и нефрология. № 2. С. 24–30.
39. Цуканов А.Ю. Улучшение показателей эякулята на этапе планирования беременности // *Андрология и гинитальная хирургия.* 2016. Т. 17. № 3. С. 63–66.
40. Божedomов В.А., Липатова Н.А., Божedomова Г.Е. и др. Применение комплекса нутриентов для лечения мужского бесплодия // *РМЖ.* 2016. Т. 24. № 23. С. 1546–1552.
41. Arduini A., Bonomini M., Savica V. et al. Carnitine in metabolic disease: potential for pharmacological intervention // *Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 120. № 2. P. 149–156.
42. Lenzi A., Lombardo F., Gandini L., Dondero F. Metabolism and action of L-carnitine: its possible role in sperm tail function // *Arch. Ital. Urol. Nefrol. Androl.* 1992. Vol. 64. № 2. P. 187–196.
43. Haseen Ahmed S.D., Ahsan S., Iqbal T., Ahmed Burney S.I. Relationship of seminal free L-Carnitine with functional spermatozoal characteristics: results from an observational study conducted in a tertiary care hospital of Karachi, Pakistan // *J. Pak. Med. Assoc.* 2017. Vol. 67. № 2. P. 280–284.
44. Lenzi A., Sgrò P., Salacone P. et al. A placebo-controlled double-blind randomized trial of the use of combined l-carnitine and l-acetyl-carnitine treatment in men with asthenozoospermia // *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 81. № 6. P. 1578–1584.
45. DeRouchey J.E., Rau D.C. Role of amino acid insertions on intermolecular forces between arginine peptide condensed DNA helices: implications for protamine-DNA packaging in sperm // *J. Biol. Chem.* 2011. Vol. 286. № 49. P. 41985–41992.
46. Förstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function // *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 33. № 7. P. 829–837, 837a–837d.



47. Balercia G., Mancini A., Paggi F. et al. Coenzyme Q10 and male infertility // J. Endocrinol. Invest. 2009. Vol. 32. № 7. P. 626–632.
48. Shimura T., Toyoshima M., Taga M. et al. The novel surveillance mechanism of the Trp53-dependent s-phase checkpoint ensures chromosome damage repair and preimplantation-stage development of mouse embryos fertilized with x-irradiated sperm // Radiat. Res. 2002. Vol. 158. № 6. P. 735–742.
49. Павлов А.П., Ревина А.А., Дунин А.М. и др. Взаимодействие карнозина с супероксидными радикалами в водных растворах // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1990. Т. 110. № 10. С. 391–393.
50. Hipkiss A.R. Carnosine and its possible roles in nutrition and health // Adv. Food Nutr. Res. 2009. Vol. 57. P. 87–154.
51. Haeri S.A., Rajabi H., Fazelipour S., Hosseinimehr S.J. Carnosine mitigates apoptosis and protects testicular seminiferous tubules from gamma-radiation-induced injury in mice // Andrologia. 2014. Vol. 46. № 9. P. 1041–1046.
52. Ceremelli C., Portolani M., Cotombari B. et al. Activity of glycyrrhizin and its diastereoisomers against two new human herpes virus HHV-6 and HHV-7 // Phytother. Res. 1996. Vol. 10. P. 527–528.
53. Shiratori K., Watanabe S., Takeuchi T. Effect of licorice extract (Fm100) on release of secretin and exocrine pancreatic secretion in humans // Pancreas. 1986. Vol. 1. № 6. P. 483–487.
54. Dirican E., Turkez H. In vitro studies on protective effect of Glycyrrhiza glabra root extracts against cadmium-induced genetic and oxidative damage in human lymphocytes // Cytotechnology. 2014. Vol. 66. № 1. P. 9–16.
55. Bench G., Corzett M.H., Kramer C.E. et al. Zinc is sufficiently abundant within mammalian sperm nuclei to bind stoichiometrically with protamine 2 // Mol. Reprod. Dev. 2000. Vol. 56. № 4. P. 512–519.
56. Björndahl L., Kvist U. Structure of chromatin in spermatozoa // Adv. Exp. Med. Biol. 2014. Vol. 791. P. 1–11.
57. Momeni H.R., Eskandari N. Effect of vitamin E on sperm parameters and DNA integrity in sodium arsenite-treated rats // Iran. J. Reprod. Med. 2012. Vol. 10. № 3. P. 249–256.
58. Zu K., Ip C. Synergy between selenium and vitamin E in apoptosis induction is associated with activation of distinctive initiator caspases in human prostate cancer cells // Cancer Res. 2003. Vol. 63. № 20. P. 6988–6995.
59. Sánchez-Gutiérrez M., García-Montalvo E.A., Izquierdo-Vega J.A., Del Razo L.M. Effect of dietary selenium deficiency on the in vitro fertilizing ability of mice spermatozoa // Cell Biol. Toxicol. 2008. Vol. 24. № 4. P. 321–329.
60. MacPherson A., Scott R., Yates R. The effect of selenium supplementation in subfertile males // Proceedings of the eighth international symposium on trace elements in man and animals / ed. by M. Anke, D. Meissner, C.F. Mills. Gersdorf: Verlag Media Turistik, 1993. P. 566–569.
61. Sánchez-Gutiérrez M., García-Montalvo E.A., Izquierdo-Vega J.A., Del Razo L.M. Effect of dietary selenium deficiency on the in vitro fertilizing ability of mice spermatozoa // Cell Biol. Toxicol. 2008. Vol. 24. № 4. P. 321–329.
62. Klein E.A. Selenium: epidemiology and basic science // J. Urol. 2004. Vol. 171. № 2. Pt. 2. P. S50–S53.
63. Попова А.Ю., Гамидов С.И., Овчинников Р.И. Использование антиоксидантов в комбинированной терапии мужского бесплодия при воспалительных заболеваниях // Эффективная фармакотерапия. 2015. Вып. 35. Урология и нефрология. № 4. С. 34–38.
64. Pallardó F.V., Markovic J., García J.L., Viña J. Role of nuclear glutathione as a key regulator of cell proliferation // Mol. Aspects Med. 2009. Vol. 30. № 1–2. P. 77–85.
65. Giustarini D., Dalle-Donne I., Colombo R. et al. Is ascorbate able to reduce disulfide bridges? A cautionary note // Nitric Oxide. 2008. Vol. 19. № 3. P. 252–258.
66. Menezo Y., Evenson D., Cohen M., Dale B. Effect of antioxidants on sperm genetic damage // Adv. Exp. Med. Biol. 2014. Vol. 791. P. 173–189.
67. Bleau G., Lemarbre J., Faucher G. et al. Semen selenium and human fertility // Fertil. Steril. 1984. Vol. 42. № 6. P. 890–894.

Role of Oxidative Stress in the Male Infertility Pathogenesis

I.V. Bazhenov, Ye.S. Filippova

Urals State Medical University, Ekaterinburg
Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1, Ekaterinburg

Contact person: Yekaterina Sergeyevna Filippova, filippova.cat@yandex.ru

Infertility affects about 48.5 million couples in the world. The ratio of male infertility in pairs is different in countries and varies from 20 to 70% depending on region of residence. Oxidative stress is one of the pathogenetic mechanisms of the male fertility decreasing. It appears from the imbalance between reactive oxygen species and antioxidants in sperm. Free oxygen radicals provoke lipid peroxidation of sperm plasma membrane and DNA damage. This results in disruption of sperm morphology and motility, decreasing of fertilization rate and increased likelihood of spontaneous abortions on early stages. Complex well-balanced antioxidant supplements minimize oxidative stress consequence and improve sperm quality. AndroDoz is one of these supplements with good evidence. Antioxidants are recommended in pares preparing to natural conception as well as reproductive technologies.

Key words: male infertility, oxidative stress, antioxidant drugs

25-26 ЯНВАРЯ 2019

XI ВСЕРОССИЙСКАЯ УРОЛОГИЧЕСКАЯ ВИДЕОКОНФЕРЕНЦИЯ

ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

ПОСВЯЩЕННАЯ ПАМЯТИ АКАДЕМИКА Н. А. ЛОПАТКИНА

Уважаемый коллега! Приглашаем Вас принять участие в конференции.

Мы постараемся, как обычно, максимально широко осветить современные подходы к лечению пациентов. Показываем и обсуждаем десятки стандартных и необычных операций, слушаем и спорим с докладчиками. Кроме того, в этом году мы просим прислать интересные клинические случаи из Вашей практики, нам крайне интересен Ваш личный профессиональный опыт. Разберем разные подходы к лечению на реальных примерах. Выслушаем разные точки зрения, но обойдемся без критики. Проведем разборы клинических случаев под девизом «Обсуждения без осуждения». К участию в работе конференции приглашаются специалисты из всех регионов России, стран СНГ, зарубежные коллеги. С нетерпением жду нашей встречи!

Сергей Петрович Даренков,
заведующий кафедрой урологии ФГБУ ДПО ЦГМА УДП РФ,
руководитель центра урологии КБ УДП РФ,
главный уролог ГМУ УДП РФ,
заслуженный врач РФ, профессор



Для желающих выступить с докладами необходимо на адрес urovideo@yandex.ru прислать Ф. И. О., ученое звание, место работы, название доклада.

В ответ будут высланы логин и пароль для возможности заочки материалов по протоколу FTP. На сайте конференции www.urovideo.ru (см. информацию по закачиванию видеофайлов в разделе «Видеоматериалы – правила по предоставлению видеоматериалов»). По всем вопросам обращайтесь на e-mail: sobilen@mail.ru. 20 декабря 2018 года заканчивается прием видеофильмов, которые будут представлены в виде докладов на конференции и материалов конференции.

Технический организатор:
«Видиомед»
sobilen@mail.ru,
darenkov@list.ru

Информационная поддержка:
специальное издание для урологов
«Урология сегодня»
«Кремлевская медицина»



¹ Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

² Семейная поликлиника
№ 4, Королев

Перспективы комбинированного применения препаратов ЭФФЕКС® Красный корень и ЭФФЕКС® Трибулус при хроническом простатите и эректильной дисфункции

А.З. Винаров¹, Л.Г. Спивак¹, Д.В. Еникеев¹, Л.М. Рапопорт¹,
Д.В. Платонова¹, М.С. Евдокимов²

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

Эпидемиологические исследования продемонстрировали высокую распространенность хронического простатита (ХП) в сочетании с эректильной дисфункцией (ЭД). Актуальность фитотерапии урологической патологии продиктована проблемами стандартной терапии и рецидивирующим прогрессирующим течением заболеваний. Представлен обзор тематических релевантных публикаций, посвященных терапии ХП/ЭД комбинацией фитопрепаратов ЭФФЕКС® Красный корень (ранее Красный корень плюс) и ЭФФЕКС® Трибулус (ЗАО «Эвалар», Россия). Рассмотрены патофизиологические мишени комбинации «ЭФФЕКС® Красный корень/ЭФФЕКС® Трибулус» при сочетанной патологии ХП/ЭД. Отмечено, что комбинация фитопрепаратов ЭФФЕКС® Красный корень и ЭФФЕКС® Трибулус оказывает позитивное влияние на уровень андрогенов и составляющие метаболического синдрома. Анализ терапевтической эффективности совместного применения двух лекарственных препаратов растительного происхождения обнаруживает их действие на все ключевые патогенетические мишени сочетанной патологии ХП/ЭД без риска развития нежелательных явлений и кумулятивных эффектов при курсовом лечении. Востребованность эффективных и безопасных лекарственных средств в терапии ХП/ЭД определила разработку и внедрение на фармацевтический рынок Российской Федерации растительных лекарственных препаратов ЗАО «Эвалар». Выгодная ценовая категория препаратов ЭФФЕКС® Красный корень и ЭФФЕКС® Трибулус (ЗАО «Эвалар», Россия) делает их доступными широким слоям населения.

Ключевые слова: хронический простатит, эректильная дисфункция, фитотерапия, ЭФФЕКС Красный корень, Красный корень плюс, ЭФФЕКС Трибулус

Актуальность

Хронический простатит (ХП) – полиэтиологическое воспалительное заболевание с возможным присоединением аутоиммунных нарушений, характеризующееся поражением паренхиматозной и интерстициальной ткани предстательной железы [1, 2]. Проявляясь болью и чувством дискомфорта в области малого таза, нарушениями мочеиспускания и эректильной функции в течение трех месяцев и более, ХП снижает качество жизни пациентов и при отсутствии лечения имеет прогрессирующее течение. Базовая классификация, утвержденная в 1995 г. рабочей группой Национального института здоровья США, отражает сложную структуру заболевания [2, 3].

В последние годы возросла частота ХП среди мужчин трудоспособного репродуктивного возраста [4]. В России ХП страдает до 35% мужчин, тогда как в развитых странах – 9–15% [5].

Другой распространенной патологией является эректильная дисфункция (ЭД). Российские клинические рекомендации по урологии определяют ЭД как продолжающуюся более шести месяцев неспособность достигать эрекции, достаточной для проведения полноценного полового акта, или поддерживать ее [6]. ЭД занимает ведущее место в мире по частоте возникновения и социальной значимости в структуре сексуальных расстройств [7–9].



Данный синдром диагностируется у 40% мужчин в возрасте 40–50 лет. В 50–60 лет расстройство эрекции имеет практически половина обследованных (48–57%), а в старшей возрастной группе – более 70% мужчин [6, 9]. Международная классификация болезней 10-го пересмотра идентифицирует два клинических варианта ЭД: сексуальную дисфункцию, не обусловленную органическими нарушениями или болезнями (F52), и импотенцию органического происхождения (N48.4) [6].

В литературе достаточно сведений о частом сочетании ХП с ЭД. Эпидемиологический анализ, проведенный группой китайских исследователей, показал, что у 61,5% из 2790 обследованных мужчин ЭД ассоциировалась с симптомами простатита. Авторы пришли к выводу, что терапия ЭД может улучшить течение ХП, как и наоборот [10]. Метаанализ данных девяти клинических исследований с участием 31 956 мужчин обнаружил высокую степень корреляции между ХП и ЭД. Отношение шансов составило 3,02 (95% ДИ 2,18–4,17, $p < 0,01$) с гетерогенностью во всех наблюдениях ($I^2 = 65\%$, $p < 0,01$) [11]. По мнению А.Т. Терешина и соавт., синдромы расстройств эякуляторной составляющей могут диагностироваться на разных стадиях ХП [12]. Однако концепцию патогенетической связи ХП и ЭД принимают не все исследователи.

Итак, воспалительные заболевания предстательной железы и нарушения эрекции, будучи распространенными урологическими заболеваниями, нередко сочетаются и относятся к социально обусловленным болезням. Все вышесказанное подтверждает важность конструктивных подходов к терапии сочетанной патологии ХП/ЭД.

Несмотря на значительные успехи современной медицины, многочисленность этиологических/патогенетических факторов и склонность к упорному рецидивирующему течению определяют проблемы стандартной терапии ХП и ЭД. Современный подход к лечению ХП и ЭД подразумевает применение достаточного числа лекарственных препаратов разной направленности [4, 6, 13–15].

Непростая этиопатогенетическая схема ХП и ЭД, частое сочетание указанных нозологий, а также их ассимиляция с сопутствующими соматическими заболеваниями служат, с одной стороны, предпосылкой к полипрагмазии, а с другой – основанием для ограничения применения классических фармакологических препаратов ввиду риска развития нежелательных явлений.

Востребованность комплексного лечения сексуальных нарушений при ХП в достаточной мере отвечает принципам фитотерапии, которая позволяет снизить риск полипрагмазии и нежелательных явлений. Еще одним аргументом в пользу фитотерапии служит достаточное количество официально рекомендуемых растительных лекарственных препаратов. Таким образом, исследование лекарственных растений представляется одним из путей решения проблемы терапии ХП/ЭД.

Экспериментальные и клинические данные указывают на эффективность применения травы горца птичьего (*Polygonum aviculare*) и корневищ/корней копеечника забытого (*Hedysarum neglectum*) как отдельно, так и в составе комбинированного растительного лекарственного препарата ЭФФЕКС® Красный корень (ранее Красный корень плюс, ЗАО «Эвалар», Россия) [16–19]. Особый интерес представляют лекарственные препараты растительного происхождения, основным действующим веществом которых является надземная часть многолетнего растения якорцев стелющихся (*Tribulus terrestris* L.) [7, 20, 21]. Широкий спектр метаболических эффектов и доказанная эффективность *Tribulus terrestris* L. при патологии репродуктивной системы обуславливают возможность применения лекарственных средств на основе *Tribulus terrestris* L. в качестве альтернативы и/или дополнения к классической фармакотерапии ХП в сочетании с ЭД. Востребованность лекарственных средств на основе *Tribulus terrestris* L. предопределила разработку и вывод на фармацевтический рынок Российской Федерации воспроизведенного препарата ЭФФЕКС® Трибулус.

Выгодная стоимость препаратов ЭФФЕКС® Красный корень и ЭФФЕКС® Трибулус делает их доступными для населения Российской Федерации.

Все вышесказанное обуславливает необходимость оценки целесообразности применения этих препаратов при ХП в сочетании с ЭД.

Ключевые аспекты патогенеза хронического простатита и эректильной дисфункции

По современным представлениям, и ХП, и ЭД характеризуются собственным сложным патогенезом. Вместе с тем механизмы развития заболеваний имеют общие черты, и в сознании пациентов патологии взаимосвязаны.

Нередко болезни предстательной железы сопровождаются изменением концентрации андрогенов [14, 22]. Недостаток половых гормонов вносит вклад и в патогенез ЭД [6]. Андрогеновые рецепторы предстательной железы не только обеспечивают синтез 5-альфа-дигидротестостерона посредством системы простатических 5-альфа-редуктаз, но и участвуют в продукции оксида азота (NO) [14, 23]. Высказывается мнение, что дефицит андрогенов может быть одной из причин нарушения в системе NO [14]. Дисбаланс в системе NO в свою очередь вовлечен в патогенез как ХП, так и ЭД.

С одной стороны, значимость NO в патологии мужской репродуктивной системы объясняется снижением NO-зависимой иннервации (nNOS) [14, 23]. С другой стороны, большое значение придается эндотелиальной системе NO (eNOS), выполняющей роль основного простатического вазомодулятора, а также обеспечивающей эректильную функцию [14, 24, 25]. Уменьшение экспрессии гена NO-синтазы (NOS) ведет к нарушению простатического кровотока [14, 25]. Снижение кровотока в предстательной железе определяет развитие тканевой гипоксии, благоприятствует персистенции анаэробов и приводит к более тяжелому и длительному течению хронического инфекционного простатита [14]. В то же время хорошо известно

урология



участие системы eNOS в реализации ЭД [14, 24, 26]. Таким образом, недостаточность иннервации и микроциркуляции – важные звенья в патогенезе как ХП, так и ЭД.

Нельзя не упомянуть и место индуцибельной NO-синтазы (iNOS) в реализации и поддержании иммунитета и воспаления [14]. На современном этапе не вызывает сомнений факт негативного влияния инфекционно-воспалительного заболевания предстательной железы на сексуальную функцию. Инфицирование семенных пузырьков сопровождается подавлением сперматозоидного потенциала секрета предстательной железы, снижением активности сперматозоидов, контаминацией на цитоплазме этих клеток бактерий, ускорением акросомальной реакции. Все это приводит к уменьшению репродуктивных возможностей [13]. Показано, что хронический воспалительный процесс в предстательной железе повышает гиперактивность альфа-адренорецепторов, нарушает дренаж содержимого простатических акцинусов и увеличивает массу фиброзной ткани [27]. Нарушение дренажа секрета и/или кровотока в микроциркуляторном русле определяет конгестию, которая потенцирует активность перекисного окисления липидов и деструкцию клеточных мембран [13].

Активация процессов свободнорадикального окисления занимает последнее место в патогенезе ХП и ЭД [13, 28, 29]. Общеизвестно, что индукция свободнорадикального окисления взаимосвязана с нарушениями микроциркуляции и дисфункцией нейтрофильных лейкоцитов и развивается при участии системы NO [28–30]. Следует отметить, что неотъемлемым элементом воспаления при простатите является боль [1, 4]. Таким образом, замыкается порочный круг «воспаление – нарушение микроциркуляции – процессы свободнорадикального окисления», определяющий патогенез сочетанной патологии ХП/ЭД. Сложность патогенетических механизмов лежит в основе частых рецидивов и хронизации простатита, зачастую провоцирующего нарушение сексуальной функции.

От реактивности иммунной системы зависит способность тканей противостоять инфекционной агрессии. В физиологических условиях простатический эпителий обеспечивает антимикробную защиту посредством iNOS нейтрофильных лейкоцитов и выраженных антиоксидантных свойств. Есть мнение, что дефицит вазодилатирующих эффектов NO в предстательной железе, будучи кардинальным патогенетическим механизмом персистенции инфекции, объясняет многие парадоксы и проблемы современной антибактериальной терапии инфекционного простатита [14]. Высказывается предположение, что первичного инфекционного простатита не существует, а есть только вторичный инфекционный, возникающий вследствие морфологических изменений и/или нарушения функции предстательной железы [4, 13]. Дегенерация эпителия концевых желез, склероз стромы, снижение местной сопротивляемости вследствие конгестии и активации процессов свободнорадикального окисления повышают восприимчивость тканей предстательной железы к аутогенной и/или чужеродной микрофлоре [13].

И наконец, сложное многофакторное проявление ХП – нарушение уродинамики. Вклад в развитие данного синдрома вносят нарушение нейрогуморальной регуляции, воспаление, боль и гормональный дисбаланс [1, 4, 13, 31].

ХП и ЭД, формируясь параллельно, имеют точки соприкосновения. Общая черта рассматриваемых нозологий – их частое сочетание с системными гормонально-метаболическими нарушениями. T.R. Trinick и соавт. посредством международного онлайн-опроса установили корреляцию андрогенного дефицита с ожирением (29%), заболеваниями яичек (11,4%), простатитом (5,6%), мочевиной инфекцией (5,2%) и сахарным диабетом второго типа (5,7%) во всех возрастных группах [22].

Есть теория, что ХП и сексуальные дисфункции – проявления единого психосоматического расстройства. Модель психопатологической детерминации учитывает неблагоприятное воздействие отягощающих

простатит психических расстройств невротического уровня на эректильную функцию [4, 31]. В свою очередь в патогенезе ЭД роль психогенных факторов общепризнана [6, 31].

Таким образом, имея самостоятельный генез, ХП и ЭД нередко сочетаются, отягощая течение друг друга. Данный факт, а также точки соприкосновения в механизмах развития рассматриваемых нозологий определяют интерес к возможностям комплексной терапии препаратами ЭФФЕКС® Красный корень и ЭФФЕКС® Трибулус в контексте направленности их действия на патогенетические мишени сочетанной патологии ХП/ЭД.

Фармакологическая характеристика комбинированного применения лекарственных средств ЭФФЕКС® Красный корень и ЭФФЕКС® Трибулус

ЭФФЕКС® Красный корень (ранее Красный корень плюс) представляет собой комбинированный растительный лекарственный препарат, содержащий в составе корневища/корни копеечника забытого (*Hedysarum neglectum*) и траву горца птичьего (*Polygonum aviculare*). Препарат оказывает противовоспалительное и антиэкссудативное действие, снижает выраженность болевого синдрома, улучшает уродинамику мочевыводящих путей и микроциркуляцию в предстательной железе. Показание к назначению препарата ЭФФЕКС® Красный корень – хронический абактериальный простатит [16]. Терапевтическое действие препарата объясняется высоким содержанием флавоноидов и фенольных соединений, которые нейтрализуют свободные радикалы, подавляя активность свободнорадикального окисления [32–34]. В клинических исследованиях установлена безопасность применения препарата ЭФФЕКС® Красный корень [16, 17, 30].

ЭФФЕКС® Трибулус – воспроизведенный препарат якорцев стелющихся (*Tribulus terrestris L.*) и имеет идентичный оригинальному состав и спектр действия [35, 36]. Препараты на основе *Tribulus terrestris L.* позиционируются как



средства общетонизирующего действия, активизирующие функции половой системы, включая сперматогенез [21, 35]. Спектр терапевтической активности *Tribulus terrestris L.* широк и направлен на регуляцию репродуктивной сферы, модулирование метаболических и нейроэндокринных механизмов контроля функции органов. Среди показаний к назначению препаратов на основе экстрактов *Tribulus terrestris L.* – мужское бесплодие и сексуальные дисфункции, сопровождающиеся снижением либидо, силы и продолжительности эрекции [7, 21, 37].

Механизм лечебного действия экстрактов из растения *Tribulus terrestris L.* связывают со стероидными сапонинами фураностанолового типа и протодиосцином [7, 21, 37, 38]. Вклад в реализацию эффектов вносят сапогенины и флавоноиды [7, 37, 39]. Показана способность стероидных гликозидов растения стимулировать функцию репродуктивной системы [7, 40]. Второй активный компонент *Tribulus terrestris L.* протодиосцин, метаболизируясь в организме до дегидроэпиандростерона, оказывает благоприятное влияние на иммунитет и эректильную функцию [7, 21, 37, 40]. Фураностаноловые сапонины в свою очередь модулируют эффект протодиосцина и дегидроэпиандростерона. Сапонины и сапогенины *Tribulus terrestris L.* активизируют сперматогенез и работу адаптивных систем, участвуют в нейроэндокринной регуляции [7, 38].

Лекарственные препараты на основе экстрактов из растения *Tribulus terrestris L.* демонстрируют хорошую переносимость [7, 21, 36, 37, 41]. Обладая гормоностимулирующим эффектом, препараты не нарушают физиологических механизмов гормональной регуляции [27, 36].

Патогенетические мишени комбинации препаратов ЭФФЕКС® Красный корень и ЭФФЕКС® Трибулус

Коррекция дефицита андрогенов

Учитывая роль андрогенного дефицита в патогенезе ХП/ЭД, отметим важный эффект экстрактов травы якорцев стелющихся

(*Tribulus terrestris L.*) и лекарственного препарата ЭФФЕКС® Красный корень – способность регулировать уровень половых гормонов. Лекарственные средства на основе *Tribulus terrestris L.*, включая ЭФФЕКС® Трибулус, способствуют повышению концентрации андрогенов [21, 36]. Этот эффект связывают с протодиосцином, который действует на клетки Сертоли, пролиферацию и рост семенных канальцев, а также модулирует трансформацию тестостерона в дигидротестостерон, выполняющий важную роль в реализации репродуктивной функции мужчин [42]. Описанное свойство лекарственных средств на основе *Tribulus terrestris L.* подтверждают клинические исследования [27, 42–45]. По данным З.Ш. Хакимходжаева и соавт., терапия экстрактом *Tribulus terrestris L.* привела к статистически значимому увеличению среднего уровня тестостерона с $11,4 \pm 2,2$ до $13,9 \pm 2,8$ нмоль/л ($p < 0,05$) [7].

Ожидаемо, что повышение концентрации андрогенов на фоне применения экстрактов *Tribulus terrestris L.* вносит вклад в восстановление эректильной функции. Назначение экстракта травы якорцев стелющихся пациентам с ЭД обеспечивало рост интегративных показателей шкалы Международного индекса эректильной функции в среднем в 1,5–1,8 раза [7, 27, 36, 45]. M.F. Roaiah и соавт. продемонстрировали корреляцию между уровнем тестостерона и позитивной динамикой параметров Международного индекса эректильной функции в популяции пожилых пациентов, получавших терапию *Tribulus terrestris L.* в течение трех месяцев [44]. Улучшение эрекции в разной степени достигалось в 75,6–77,4% случаев [7, 45].

В клиническом исследовании показано благоприятное влияние лекарственного средства ЭФФЕКС® Красный корень на мужскую копулятивную функцию [30]. В литературе есть сведения о позитивной динамике параметров спермограммы после терапии *Tribulus terrestris L.* [27, 42, 43].

В завершение следует отметить экспериментальные данные о простотозащитном действии *Polygonum aviculare*. На модели ХП установлено, что курсовое введение экстракта горца птичьего нормализует морфофункциональное состояние предстательной железы крыс [18]. В опытах на животных продемонстрировано, что настой травы *Polygonum aviculare* восстанавливает показатели полового поведения самцов крыс, угнетенного блокаторм андрогенных рецепторов Андрокуром, ингибитором 5-альфа-редуктазы Проскармом и антагонистом андрогенных гормонов эстроном. Авторы исследования предположили, что *Polygonum aviculare* стимулирует половую активность экспериментальных животных на уровне органов-мишеней, повышая чувствительность рецепторов к андрогенам или увеличивая их количество [19].

Практический опыт и результаты клинических испытаний препарата из экстракта травы якорцев стелющихся подтверждают безопасность его применения у пожилых пациентов [7, 46, 47]. Достоинством использования лекарственных средств на основе *Tribulus terrestris L.* у мужчин старшей возрастной группы следует считать позитивное действие активных компонентов растения на липидный и углеводный обмены [21, 48, 49].

С точки зрения благоприятного влияния исследуемой комбинации растительных лекарственных средств на сопутствующую патологию в популяции пожилых пациентов следует отметить горец птичий, который используется в традиционной корейской медицине для лечения ожирения и повышенного артериального давления. S. Haeng Park и соавт. в экспериментах на мышах показали способность *Polygonum aviculare L.* подавлять развитие атеросклеротического поражения сосудов. Наблюдалось снижение массы тела животных и липидов плазмы крови, а также уровня артериального давления [50]. В литературе есть упоминание и о положительном воздействии растений рода *Hedysarum* на углеводный обмен [34].

Урология



Коррекция микроциркуляции

Нарушение кровоснабжения органов репродуктивной системы – еще одно значимое патогенетическое звено развития и прогрессирования ХП и ЭД. Благоприятное действие лекарственных средств на основе *Tribulus terrestris L.* заключается в снижении сосудистого тонуса, активизации кровообращения в половых органах и уменьшении вязкости крови. Расширение сосудов и улучшение микроциркуляции в органах-мишенях происходят под действием алкалоидов растения [7, 38]. Катехины в корнях копеечника забытого обладают высокой Р-витаминной активностью, укрепляют стенки капилляров и оптимизируют микроциркуляцию [30, 34]. Опосредованное продукцией эндотелийзависимого NO расширение сосудов было показано и для горца птичьего [51].

Противовоспалительное, иммуномодулирующее и анальгетическое действие

Эффективность применения препарата ЭФФЕКС® Красный корень при ХП в значительной степени связана с противовоспалительным и анальгетическим действием. В клиническом исследовании через 30 дней терапии настойкой ЭФФЕКС® Красный корень (одна или две чайные ложки три раза в день) статистически значимо уменьшалось число лейкоцитов ($p=0,028$) и отмечалось 50%-ное снижение общего балла по Шкале симптомов хронического простатита и синдрома тазовых болей у мужчин по версии Национального института здоровья США (National Institute of Health Chronic Prostatitis Symptom Index – NIH-CPSI). В контрольной группе, получавшей ПростаНорм, данный показатель снизился только на 29,69% ($p=0,00016$). Домены III и IV шкалы NIH-CPSI (качество жизни) уменьшились от исходных значений на 55,23 и 59,74% при приеме одной и двух чайных ложек настойки ЭФФЕКС® Красный корень три раза в день соответственно при меньшей динамике в контрольной группе (ПростаНорм) [30]. Обращаясь к анальгетическому действию комбинации лекарствен-

ных препаратов ЭФФЕКС® Красный корень и ЭФФЕКС® Трибулус, отметим, что в экспериментах на животных экстракт *Tribulus terrestris L.* устранял болевой симптом активнее, чем ацетилсалициловая кислота – эталонный представитель нестероидных противовоспалительных средств ($p<0,05$) [52]. В сравнительном рандомизированном клиническом исследовании домен I шкалы NIH-CPSI (боль и дискомфорт) снижались на 51% в группе пациентов, получавших ЭФФЕКС® Красный корень по одной чайной ложке три раза в день, и на 55% при двукратном увеличении дозы препарата. В контрольной группе (ПростаНорм) снижение показателя достигло только 37% ($p=0,029$) [30]. Анальгетическая активность препарата ЭФФЕКС® Красный корень отмечается и в других источниках [16, 17].

Оценка иммуномодулирующих свойств лекарственных средств позволила выделить снижение продукции таких известных модуляторов функции иммунокомпетентных клеток, как интерлейкины (1-бета, 6, 10) и фактор некроза опухоли альфа, на фоне приема экстракта *Tribulus terrestris L.* [53, 54]. С помощью методов полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией и ферментного иммуносорбентного анализа установлено угнетение продукции NO [53].

В завершение следует отметить способность горца птичьего снижать высвобождение эластазы нейтрофилов человека, что, по мнению авторов исследования, определяет противовоспалительную активность растения [17, 55].

Антибактериальное действие

Наиболее широко в литературе описано антибактериальное действие растений рода *Hedysarum*. Так, в экспериментах *in vitro* М.В. Лаврентьев показал противомикробную активность копеечника (*Hedysarum L.*) в отношении стандартных штаммов бактерий *Escherichia coli* 113-13, *Bacillus cereus* 8035 [56]. На антибактериальный эффект растений рода *Hedysarum* указывают и другие релевантные публикации [15, 57]. В сравнительном исследовании

антибактериального действия препаратов из некоторых видов копеечника на четырех тест-культурах (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*) была установлена высокая противомикробная активность экстрактов, полученных из корней копеечника забытого (*Hedysarum neglectum*). При этом ЭФФЕКС® Красный корень продемонстрировал высокую эффективность в отношении *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*. Примечательно, что активность лекарственного препарата ЭФФЕКС® Красный корень в отношении *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* оказалась выше таковой антибиотиков-стандартов [15].

В литературе есть сведения, что содержащиеся в препарате на основе *Tribulus terrestris L.* фураностаноловые соединения обладают свойствами антибиотиков высших растений [27, 30, 58]. Известно противомикробное действие горца птичьего. В экспериментах экстракты *Polygonum aviculare* ингибировали рост как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий. Анализ минимальной ингибирующей и минимальной бактерицидной концентраций активного компонента *Polygonum aviculare* паникудина продемонстрировал самые низкие значения в отношении *Salmonella paratyphi*, *Bacillus subtilis* и *Salmonella typhi*, а самые высокие – против *Staphylococcus aureus* [59].

Следует отметить, что, по данным М.И. Когана и соавт. (2012), в этиологической структуре инфекционного простатита доминирует неклостридиальная анаэробная инфекция, ее частота при использовании специальных питательных сред достигает 100%. При этом в образцах секрета простаты 95% больных выявляются микробные ассоциации (микст-инфекция) [14].

Антиоксидантная активность

Высокое содержание фитокомпонентов с доказанной антиоксидантной активностью в лекарственном препарате ЭФФЕКС® Красный корень определяет его способность эффективно угнетать свободно-



радикальное окисление [30, 32, 33, 60]. Эксперименты показывают, что фитосоединения растений рода *Hedysarum* нейтрализуют супероксидный анион и гидроксильный радикал. Установлена принципиальная способность компонентов растений рода *Hedysarum* индуцировать активность антиоксидантных ферментов. Описано снижение в биологических средах концентрации маркера перекисного окисления липидов – малонового диальдегида [34]. Корни копеечника забытого содержат флавоноид кверцетин, сапонины и другие биологически активные вещества с известной антиоксидантной активностью [30]. Описан антиоксидантный эффект и для растительных препаратов на основе *Polygonum aviculare* [18, 55]. Антиоксидантная активность лекарственного препарата ЭФФЕКС® Трибулус связана с входящими в состав *Tribulus terrestris L.* флавоноидами и протодиосцином [7, 27, 38, 39].

Коррекция нарушений мочеиспускания

По данным рандомизированного клинического исследования, показатель домена II шкалы NIH-CPSI (мочеиспускание) через 30 дней приема настойки ЭФФЕКС® Красный корень по одной чайной ложке три раза в день снизился на 19,70%, а при приеме двух чайных ложек три раза в день – на 10,15%. В группе контроля (ПростаНорм) этот показатель достиг 11,90% ($p=0,708$). Значения урофлоуметрии (максимальная объемная скорость мочеиспускания) на фоне терапии препаратом ЭФФЕКС® Красный корень по одной или две чайные ложки три раза в день возросли на 12,6 и 12,8% соответственно и на 5,7% в группе контроля (ПростаНорм). Относительное уменьшение от исходных значений остаточного объема мочи составило 4,42 и 6,88% при назначении препарата ЭФФЕКС® Красный корень по одной и две чайные ложки соответственно и на 4,87% в контрольной группе (ПростаНорм) [30]. Благоприятное действие на мочеиспускание растений рода *Hedysarum* и травы *Polygonum aviculare* в со-

ставе лекарственного препарата ЭФФЕКС® Красный корень отмечено и другими авторами [17]. Применяющийся в народной медицине в качестве мочегонного средства *Tribulus terrestris L.* подтвердил свой эффект экспериментально [61]. В литературе есть данные, что диуретическим действием в составе *Tribulus terrestris L.* обладают флавоноиды [27].

Адаптогенное и нейропротективное действие

В клинической практике адаптогенное действие препаратов на основе экстракта *Tribulus terrestris L.* выражается в нормализации настроения и восстановлении сна [43]. Статистически значимое улучшение показателей, характеризующих проявления депрессии, беспокойства и стресса ($p<0,01$), было получено в крупном рандомизированном контролируемом клиническом исследовании с участием 120 пациентов, принимавших в течение трех месяцев препарат на основе *Tribulus terrestris L.* [62].

Растения рода *Hedysarum* имеют давнюю историю применения в китайской народной медицине для «увеличения энергии тела» [34]. В литературе описано благоприятное влияние на функцию периферической нервной системы растений рода *Hedysarum* [34, 63, 64]. В экспериментах улучшалась регенерация поврежденного периферического нерва, повышалась скорость проведения нервного импульса и увеличивалось количество регенерированных миелиновых нервных волокон [63, 64].

Заключение

Высокая распространенность, частая взаимосвязь и прогрессивное течение ХП и ЭД – предпосылки полипрагмазии и риска развития нежелательных явлений классических схем фармакотерапии. Интерес к фитотерапии в период ремиссии и/или при комплексной терапии ХП/ЭД определил необходимость оценки перспектив применения в комбинации лекарственных средств ЭФФЕКС® Красный корень и ЭФФЕКС® Трибулус.

Анализ релевантных публикаций и опыта клинического применения растений *Tribulus terrestris L.*, *Hedysarum neglectum* и *Polygonum aviculare* продемонстрировал политаргетное воздействие комбинации препаратов ЭФФЕКС® Красный корень и ЭФФЕКС® Трибулус на все ключевые мишени сочетанной патологии ХП/ЭД. Включение комбинации в стандартную комплексную терапию ХП/ЭД и/или назначение ее в период ремиссии целесообразно и для потенцирования терапевтического эффекта, и для повышения безопасности курсовых схем лечения

Анализ терапевтической эффективности показал, что комбинация «ЭФФЕКС® Красный корень/ЭФФЕКС® Трибулус» воздействует на все ключевые патогенетические мишени сочетанной патологии ХП/ЭД.

Лекарственное средство растительного происхождения ЭФФЕКС® Трибулус на основе *Tribulus terrestris L.* способно нивелировать дефицит андрогенов и обеспечить терапевтическое действие при ЭД и сопутствующем ХП в популяции пациентов различных возрастных групп. Эффекты *Tribulus terrestris L.* потенцируют растительные компоненты препарата ЭФФЕКС® Красный корень.

Растения *Tribulus terrestris L.*, *Hedysarum neglectum* и *Polygonum aviculare* в составе лекарственных средств ЭФФЕКС® Красный корень и ЭФФЕКС® Трибулус улучшают кровоснабжение органов репродуктивной системы, обеспечивая позитивное действие при ХП в сочетании с ЭД.

Противовоспалительное, иммуномодулирующее и анальгетическое свойство препаратов ЭФФЕКС® Красный корень и ЭФФЕКС® Трибулус является предпосылкой для их назначения в период ремис-



сии и/или в составе комбинированной терапии сочетанной патологии ХП/ЭД.

Благодаря противомикробным свойствам растений *Tribulus terrestris* L., *Hedysarum neglectum* и *Polygonum aviculare* в составе лекарственных средств ЭФФЕКС® Красный корень и ЭФФЕКС® Трибулус представляется обоснованным включение этих препаратов в этиотропную терапию ХП в стадии ремиссии и/или в составе стандартных схем лечения заболевания. Не исключено, что в последнем случае потенцирование противомикробного эффекта позволит снизить дозу и/или продолжительность курсового применения классических противомикробных средств.

Антиоксидантные свойства комбинации «ЭФФЕКС® Красный корень/ЭФФЕКС® Трибулус» обеспечивают дополнительный протективный эффект при ХП и ЭД.

Включение комбинации «ЭФФЕКС® Красный корень/ЭФФЕКС® Трибулус» в стандарт-

ную схему терапии ХП в сочетании с ЭД обеспечивает нормализацию мочеиспускания.

Адаптогенная и нейропротективная активность растений *Tribulus terrestris* L., *Hedysarum neglectum* и *Polygonum aviculare* в составе лекарственных препаратов ЭФФЕКС® Красный корень и ЭФФЕКС® Трибулус может быть полезна в комплексной терапии ХП/ЭД.

Комбинация двух лекарственных средств растительного происхождения с различным механизмом действия положительно влияет на ряд сопутствующих соматических патологий у пациентов с ХП/ЭД. Результаты анализа релевантных публикаций отражают корректирующее действие рассматриваемых препаратов в отношении составляющих метаболического синдрома у пациентов с сочетанной патологией ХП/ЭД. Длительное применение комбинации препаратов ЭФФЕКС® Красный корень и ЭФФЕКС® Трибулус не сопровождается развитием нежелательных явлений и кумулятивными эффектами.

Таким образом, алгоритм терапии сочетанной патологии половой системы мужчин, включающей хронические заболевания предстательной железы и сексуальную дисфункцию, определяет целесообразность и безопасность назначения лекарственных препаратов ЭФФЕКС® Красный корень и ЭФФЕКС® Трибулус. Анализ релевантных публикаций и опыта клинического применения растений *Tribulus terrestris* L., *Hedysarum neglectum* и *Polygonum aviculare* продемонстрировал политаргетное воздействие комбинации «ЭФФЕКС® Красный корень/ЭФФЕКС® Трибулус» на все ключевые мишени сочетанной патологии ХП/ЭД. Включение рассматриваемых лекарственных средств в стандартную комплексную терапию ХП/ЭД и/или назначение ее в период ремиссии заболеваний представляется целесообразным с точки зрения как потенцирования терапевтического эффекта, так и повышения безопасности курсовых схем лечения заболеваний. ☺

Литература

1. Клинический протокол диагностики и лечения «Воспалительные заболевания предстательной железы». Казахстан, 2014.
2. Nickel J.C. Classification and diagnosis of prostatitis: a gold standard? // *Andrologia*. 2003. Vol. 35. № 3. P. 160–167.
3. Krieger J.N., Nyberg L., Nickel J.C. NIH consensus definition and classification of prostatitis // *JAMA*. 1999. Vol. 282. № 3. P. 236–237.
4. Сивков А.В., Ромих В.В., Захарченко А.В. Хронический простатит категории ПИВ/синдром хронической тазовой боли и сексуальные дисфункции // *Андрология и генитальная хирургия*. 2015. Т. 16. № 4. С. 18–26.
5. Лопаткин Н.А., Аполухин О.И., Сивков А.В. и др. Результаты мультицентрового исследования экстракта *Serenoa repens* (Пермиксон®) у больных хроническим абактериальным простатитом // *Урология*. 2007. № 5. С. 3–7.
6. Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкарь Д.Ю. Урология. Российские клинические рекомендации / под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
7. Хакимходжаев З.Ш., Ураимов Б.Р., Шакиров С.С. Трибестан в профилактике и лечении эректильной дисфункции // *Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей*. 2017. № 4. С. 32–38.
8. Lue T.F., Giuliano F., Montorsi F. et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men // *J. Sex. Med.* 2004. Vol. 1. № 1. P. 6–23.
9. Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou D.G. et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study // *J. Urol.* 1994. Vol. 151. № 1. P. 54–61.
10. Zhang Z., Li Z., Yu Q. The prevalence of and risk factors for prostatitis-like symptoms and its relation to erectile dysfunction in Chinese men // *Andrology*. 2015. Vol. 3. № 6. P. 1119–1124.
11. Chen X., Zhou Z., Qiu X. et al. The effect of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS) on erectile function: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. 2015. Vol. 10. № 10. ID e0141447.
12. Терешин А.Т., Сосновский И.Б., Былим В.И. Синдромы расстройств эякуляторной составляющей у больных хроническим простатитом // *Вестник новых медицинских технологий*. 2012. Т. 19. № 3. С. 61–65.
13. Аничков Н.М., Князькин И.В. Хронический простатит: 1) этиология, патогенез, моделирование, классификации // *Успехи геронтологии*. 2003. № 11. С. 84–92.
14. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Греков Е.А. Коррекция андрогенного дефицита при хроническом инфекционном простатите как патогенетический метод преодоления неэффективности стандартной антибактериальной терапии на фоне растущей антибиотикорезистентности // *Андрология и генитальная хирургия*. 2013. Т. 14. № 1. С. 55–63.
15. Федорова Ю.С., Кузнецов П.В., Сухих А.С. и др. Сравнительная оценка антибактериальной активности фитопрепаратов из некоторых видов растений рода *Hedysarum* (сем. Fabaceae) // *Фундаментальные исследования*. 2011. № 3. С. 210–214.

ЭФФЕКС

ВСЕ ЧТО НУЖНО МУЖЧИНЕ

ЭФФЕКС КРАСНЫЙ КОРЕНЬ

Оригинальное¹ лекарственное средство растительного происхождения

Для лечения хронического простатита



настойка
100 мл

Копеечника забытого корневища и корни
Горца птичьего трава
Спирт этиловый 40%

- Оказывает противовоспалительное и противоотечное действие²
- Снижает выраженность болевого синдрома²
- Восстанавливает уродинамику мочевыводящих путей²
- Улучшает микроциркуляцию в предстательной железе²

Возможность применения в составе комплексной терапии с антибактериальными средствами²

ЭФФЕКС ТРИБУЛУС

Лекарственное средство растительного происхождения

Для лечения эректильной дисфункции



таблетки
№60

Экстракт травы якорцев стелющихся
250 мг

- Способствует повышению уровня тестостерона³
- Улучшает эректильную функцию и либидо³
- Увеличивает время эрекции³
- Стимулирует сперматогенез³
- Понижает уровень холестерина³

Содержит протодиосцин – предшественник DHEA (дегидроэпиандростерона) и тестостерона³



¹ Патент № 2259205. ² Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭФФЕКС Красный корень, рег. номер: ЛП-000717. ³ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭФФЕКС Трибулус, рег. номер: ЛП-004200. ⁴ По данным сервиса «Альбус» за январь 2018 г.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



16. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭФФЕКС® Красный корень // www.grls.rosminzdrav.ru.
17. Бывоченко И. Красный корень на страже мужского здоровья // Ремедиум. 2013. № 5. С. 32–33.
18. Мантатов В.В., Башелханов И.С. Исследование фармакотерапевтической эффективности экстракта горца птичьего при экспериментальном хроническом простатите // Acta Biomedica Scientifica. 2011. № 4-2. С. 263.
19. Хотимченко Ю.С., Кропотов А.В., Лисаковская О.В. Эффекты настоя горца птичьего у экспериментальных животных с фармакологически угнетенным копулятивным циклом // Дальневосточный медицинский журнал. 2005. № 1. С. 63–67.
20. Kostova I., Dinchev D. Saponins in Tribulus terrestris – chemistry and bioactivity // Phytochem. Rev. 2005. Vol. 4. № 2-3. P. 111–137.
21. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Трибестан // www.grls.rosminzdrav.ru.
22. Trinick T.R., Feneley M.R., Welford H., Carruthers M. International web survey shows high prevalence of symptomatic testosterone deficiency in men // Aging Male. 2011. Vol. 14. № 1. P. 10–15.
23. Perusquia M., Greenway C.D., Perkins L.M., Stallone J.N. Systemic hypotensive effects of testosterone are androgen structure-specific and neuronal nitric oxide synthase-dependent // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2015. Vol. 309. № 2. P. 189–195.
24. Musicki B., Bhunia A.K., Karakus S., Burnett A.L. S-nitrosylation of NOS pathway mediators in the penis contributes to cavernous nerve injury-induced erectile dysfunction // Int. J. Impot. Res. 2018. Epub. ahead of print.
25. Hayek O.R., Shabsigh A., Kaplan S.A. et al. Castration induces acute vasoconstriction of blood vessels in the rat prostate concomitant with a reduction of prostatic nitric oxide synthase activity // J. Urol. 1999. Vol. 162. № 4. P. 1527–1531.
26. Yao H.X., Ma F.Z., Tan Y.Y., Liu L.Y. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of erectile dysfunction: An updated meta-analysis of genetic association studies // Int. J. Surg. 2018. Vol. 54. Pt A. P. 141–148.
27. Дюдюн А.Д., Полион Ю.Н., Довбыш М.А. и др. Эффективность и переносимость препарата «Трибестан» в комплексном лечении больных урогенитальными инфекциями с нарушением фертильности // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2009. № 1-2. С. 233–239.
28. Karakus S., Musicki B., Burnett A.L. Phosphodiesterase-5 in men with vasculogenic and post-radical prostatectomy erectile dysfunction: Is there a molecular difference? // BJU Int. 2018. Epub. ahead of print.
29. Kullisaar T., Türk S., Punab M. et al. Oxidative stress in leucocytospermic prostatitis patients: preliminary results // Andrologia. 2008. Vol. 40. № 3. P. 161–172.
30. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Демидко Ю.Л., Мянник С.А. Применение растительных препаратов в лечении хронического простатита // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. 2012. № 5. С. 26–30.
31. Кочарян Г.С. Сексуальные дисфункции у больных хроническим простатитом: модели формирования // Здоровье мужчины. 2012. № 2. С. 114–122.
32. Коган Е.Г., Киселева А.Н., Крикова А.В., Власова Ю.С. Изучение антиэкссудативной и антипролиферативной активности извлечений из копеечника кустарникового травы // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2017. Т. 16. № 2. С. 163–169.
33. Бандюкова В.А., Андреева О.А. Антибактериальная активность извлечений из некоторых видов цветковых растений // Растительные ресурсы. 1990. № 2. С. 169–177.
34. Dong Y., Tang D., Zhang N. et al. Phytochemicals and biological studies of plants in genus Hedysarum // Chem. Cent. J. 2013. Vol. 7. № 1. ID 124.
35. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭФФЕКС® Трибулус // www.grls.rosminzdrav.ru.
36. Спивак Л.Г., Платонова Д.В., Еникеев Д.В. Результаты сравнительного многоцентрового рандомизированного клинического исследования эффективности и безопасности препаратов ЭФФЕКС® Трибулус и Трибестан для пациентов с эректильной дисфункцией // Урология. 2018. № 2. С. 54–61.
37. Новые лекарственные средства // Рецепт. 2007. № 4. С. 4–8.
38. Xu Y.J., Xu T.H., Zhou H.O. et al. Two new furostanol saponins from Tribulus terrestris // J. Asian Nat. Prod. Res. 2010. Vol. 12. № 5. P. 349–354.
39. Худенко П.Е., Морохина С.Л., Попов Д.М., Терешина Н.С. Флавоноиды в траве якорцев стелющихся // Фармация и фармакология. 2015. № 2. С. 18–23.
40. Santos C.A.Jr., Reis L.O., Destro-Saade R. et al. Tribulus terrestris versus placebo in the treatment of erectile dysfunction: a prospective, randomized, double blind study // Actas Urol. Esp. 2014. Vol. 38. № 4. P. 244–248.
41. Гладчук Е.А., Грачев Р.А., Степанов П.И. Роль препарата Трибестан® в комплексном лечении эректильной дисфункции у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы и хроническими обструктивными заболеваниями легких // Здоровье мужчины. 2012. № 2. С. 109–113.
42. Sellandi T.M., Thakar A.B., Baghel M.S. Clinical study of Tribulus terrestris Linn. in oligozoospermia: a double blind study // Ayu. 2012. Vol. 33. № 3. P. 356–364.
43. Герасименко Л.Н. Опыт применения препарата Трибестан в комплексном санаторно-курортном лечении мужчин с нарушениями репродуктивной функции // Вестник физиотерапии и курортологии. 2015. Т. 21. № 2. С. 114а–114.
44. Roaiah M.F., El Khayat Y.I., GamalEl Din S.F., Abd El Salam M.A. Pilot study on the effect of botanical medicine (Tribulus terrestris) on serum testosterone level and erectile function in aging males with partial androgen deficiency (PADAM) // J. Sex. Marital. Ther. 2016. Vol. 42. № 4. P. 297–301.
45. Горпинченко И.И., Гурженко А.Ю. Исследование эффективности препарата Трибестан в лечении больных эректильной дисфункцией // Здоровье мужчины. 2008. № 3. С. 89–94.
46. Ниткин Д.М. Возможности препарата Трибестан в поддержании мужского репродуктивного здоровья // Репродуктивное здоровье в Беларуси. 2011. № 5. С. 68–74.
47. Ниткин Д.М., Севастьянов Н.С., Гринюк Н.К. Применение препарата Трибестан в лечении основных проблем



- мужского репродуктивного здоровья // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2012. № 1. С. 136–143.
48. Amin A., Lotfy M., Shafiqullah M., Adeghate E. The protective effect of Tribulus terrestris in diabetes // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2006. Vol. 1084. P. 391–401.
 49. Khan S., Kabir H., Jalees F. et al. Naquvi antihyperlipidemic potential of fruits of Tribulus terrestris linn // Int. J. Biomed. Res. 2011. Vol. 2. № 1. P. 98–101.
 50. Haeng Park S., Sung Y.Y., Jin Nho K., Kyoung Kim H. Anti-atherosclerotic effects of Polygonum aviculare L. ethanol extract in ApoE knock-out mice fed a Western diet mediated via the MAPK pathway // J. Ethnopharmacol. 2014. Vol. 151. № 3. P. 1109–1115.
 51. Yin M.H., Kang D.G., Choi D.H. et al. Screening of vasorelaxant activity of some medicinal plants used in Oriental medicines // J. Ethnopharmacol. 2005. Vol. 99. № 1. P. 113–117.
 52. Heidari M.R., Mehrabani M., Pardakhty A. et al. The analgesic effect of Tribulus terrestris extract and comparison of gastric ulcerogenicity of the extract with indomethacine in animal experiments // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2007. Vol. 1095. P. 418–427.
 53. Ko H.J., Ahn E.K., Oh J.S. N-trans-p-caffeoyl tyramine isolated from Tribulus terrestris exerts anti-inflammatory effects in lipopolysaccharide stimulated RAW 264.7 cells // Int. J. Mol. Med. 2015. Vol. 36. № 4. P. 1042–1048.
 54. Hong C.H., Hur S.K., Oh O.J. et al. Evaluation of natural products on inhibition of inducible cyclooxygenase (COX-2) and nitric oxide synthase (iNOS) in cultured mouse macrophage cells // J. Ethnopharmacol. 2002. Vol. 83. № 1-2. P. 153–159.
 55. Granica S., Czerwińska M.E., Złyżyńska-Granica B., Kiss A.K. Antioxidant and anti-inflammatory flavonol glucuronides from Polygonum aviculare L. // Fitoterapia. 2013. Vol. 91. P. 180–188.
 56. Лаврентьев М.В. Антибактериальная активность водных экстрактов Hedysarum grandiflorum Pall // Бюллетень интернет-конференций. 2013. Т. 3. № 2. С. 379–380.
 57. Федорова Ю.С., Сухих А.С., Кузнецов П.В. Ключевые биологически активные вещества фитопрепаратов на основе растений рода Копеечник. Краткие сообщения // Сорбционные и хроматографические процессы. 2011. Т. 11. № 5. С. 708–713.
 58. Al-Bayati F.A., Al-Mola H.F. Antibacterial and antifungal activities of different parts of Tribulus terrestris L. growing in Iraq // J. Zhejiang Univ. Sci. B. 2008. Vol. 9. № 2. P. 154–159.
 59. Salama H.M., Marraiki N. Antimicrobial activity and phytochemical analyses of Polygonum aviculare L. (Polygonaceae), naturally growing in Egypt // Saudi J. Biol. Sci. 2010. Vol. 17. № 1. P. 57–63.
 60. Zengin G., Guler G.O., Aktumsek A. et al. Enzyme inhibitory properties, antioxidant activities, and phytochemical profile of three medicinal plants from Turkey // Adv. Pharmacol. Sci. 2015. Vol. 2015. ID 410675.
 61. Arcasoy H.B., Erenmemisoglu A., Tekol Y. et al. Effect of Tribulus terrestris L. saponin mixture on some smooth muscle preparations: a preliminary study // Boll. Chim. Farm. 1998. Vol. 137. № 11. P. 473–475.
 62. Arentz S., Smith C.A., Abbott J. et al. Combined lifestyle and herbal medicine in overweight women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a randomized controlled trial // Phytother. Res. 2017. Vol. 31. № 9. P. 1330–1340.
 63. Wei S.Y., Zhang P.X., Han N. et al. Effects of Hedysari polysaccharides on regeneration and function recovery following peripheral nerve injury in rats // Am. J. Chin. Med. 2009. Vol. 37. № 1. P. 57–67.
 64. Kou Y.H., Zhang P.X., Dang Y. et al. Radix Hedysari extract promotes peripheral nerve regeneration // Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2013. Vol. 45. № 5. P. 830–833.

Perspective for the Combined Use of EFFEX® Red Root and EFFEX® Tribulus for Chronic Prostatitis and Erectile Dysfunction

A.Z. Vinarov¹, L.G. Spivak¹, D.V. Yenikejev¹, L.M. Rapoport¹, D.V. Platonova¹, M.S. Yevdokimov²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Family Polyclinic № 4, Korolev

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

Epidemiological studies demonstrated a high prevalence of chronic prostatitis (CP) in combination with erectile dysfunction (ED). The relevance of urological pathology phytotherapy dictated by the problems of standard therapy and the recurrent progredient diseases course. The aim of the review was a pathogenetic analysis of CP/ED therapy with a combination of herbal medicine EFFEX Red Root (the original drug Red Root Plus) and EFFEX Tribulus (ZAO 'Evalar', Russia). The method of realizing the goal was to review the relevant publications. The review analyzes the pathophysiological targets for the combination EFFEX Red Root/EFFEX Tribulus in the combined CP/ED disease. The combination of herbal medicine EFFEX Red Root/EFFEX Tribulus has a positive effect on androgen levels and metabolic syndrome elements. The analysis of the therapeutic efficacy of the joint use of two herbal medicines reveals the impact on all main pathogenetic targets of the combination disease CP/ED without the risk of toxicity and cumulative effects in course use. The demand for effective and safe medicines in CP/ED therapy determined the development and introduction of phytodrugs ZAO 'Evalar' to the pharmaceutical market of the Russian Federation. The advantageous price category for EFFEX Red Root/EFFEX Tribulus (ZAO 'Evalar', Russia) makes them available to a wide range of people in CP/ED therapy.

Key words: chronic prostatitis, erectile dysfunction, phytotherapy, EFFEX Red Root, Red Root Plus, EFFEX Tribulus

Урология



Обзор клинических возможностей применения комплекса ПростаДоз

А.Ю. Цуканов

Адрес для переписки: Антон Юрьевич Цуканов, tsoukanov2000@mail.ru

*Проведен краткий обзор клинических исследований, в которых применялся комплекс ПростаДоз, содержащий витамин Е, цинк, селен, экстракт плодов пальметто (*Serenoa repens*), индол-3-карбинол, экстракт зеленого чая TEAVIGO. ПростаДоз продемонстрировал эффективность при хроническом абактериальном простатите, доброкачественной гиперплазии предстательной железы в сочетании с простатической интраэпителиальной неоплазией, а также в качестве средства химиопрофилактики рака предстательной железы.*

Ключевые слова: хронический простатит, рак простаты, химиопрофилактика, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, простатическая интраэпителиальная неоплазия

С учетом медико-социальной важности демографических вопросов онкологические заболевания и их профилактика представляются важной медицинской проблемой. В целом меры первичной, вторичной и третичной профилактики злокачественных новообразований отработаны и представляют собой стройную систему. Тем не менее по-прежнему актуален дальнейший поиск эффективных профилактических мер.

Рак простаты – наиболее распространенная злокачественная опухоль у мужчин [1]. Генез рака простаты достаточно сложен. Один из основных факторов, наряду с гормональным дисбалансом, – нездоровый образ жизни [2].

В последнее время все активнее обсуждается химиопрофилактика рака простаты. Суть химиопрофилактики – использование натуральных или синтетических агентов, тормозящих пато-

логический пролиферативный процесс или подавляющих его полностью. Идеальный химиопревентивный препарат – безопасное эффективное средство, которое хорошо переносится, не снижает качество жизни, а следовательно, может приниматься длительно.

Общепризнанная причина развития диспластических процессов в клетке – дисбаланс клеточного метаболизма на фоне избытка прооксидантов и дефицита антиоксидантов, повышенного образования свободных радикалов, повреждения ДНК, усиления перекисного окисления липидов [3]. Неудивительно, что поиск средства, предотвращающего онкогенез, ведется среди известных антиоксидантов. При этом необходимо поддерживать баланс внутриклеточного метаболизма, который может нарушить как повышенный уровень антиоксидантов, так и их дефицит [4].

К настоящему времени изучен целый ряд агентов, которые потенциально могут назначаться в целях химиопрофилактики рака простаты: статины, ингибиторы 5-альфа-редуктазы, экстракт *Serenoa repens*, цинк и селен, витамины А и Е, индолы и зеленый чай. Так, применение экстракта зеленого чая даже у пациентов с локализованным раком простаты приводило к статистически значимому снижению уровня простатического специфического антигена [5–12].

На фармацевтическом рынке доступна биологически активная добавка (БАД) ПростаДоз. В состав каждой капсулы входят 2,8 мг витамина Е, 1,8 мг цинка, 33,0 мкг селена, 150,0 мг экстракта плодов пальметто (*Serenoa repens*), 30,0 мг индол-3-карбинола, 20,0 мг экстракта зеленого чая TEAVIGO™. Таким образом, в данном продукте представлены все основные агенты, доказавшие эффективность в химиопрофилактике рака простаты.

Клиническое изучение комплекса ПростаДоз началось с оценки его эффективности при воспалении в простате. В первом масштабном многоцентровом исследовании, в котором принимали участие девять ведущих урологических клиник России, изучалась эффективность данного комплекса при симптомах хронического простатита (n=50) [13]. Все пациенты получали ПростаДоз по две капсулы два раза в сутки в течение месяца с дальнейшим динамическим наблюдением в течение еще одного месяца. Симптоматического улучшения удалось достигнуть в 46 (92%) случаях. Прием препарата способствовал уменьшению выраженности боли, нормализации акта мочеиспус-



кания и повышению качества жизни. Этот эффект сохранялся в течение всего срока наблюдения.

Влияние, которое оказывает нарушение венозного кровотока на функцию тазовых органов в целом и на простату в частности, в настоящее время активно изучается. Была предпринята успешная попытка сравнительной оценки различных медикаментозных комбинаций в лечении хронического абактериального простатита, развившегося на фоне варикозной болезни малого таза [14, 15]. Критериями включения были длительность заболевания не менее года при неэффективности общепринятой терапии в соответствии с рекомендациями Российского общества урологов. В исследовании приняли участие 96 пациентов в возрасте $33,2 \pm 5,3$ года. Длительность заболевания составила $20,3 \pm 4,6$ месяца. В зависимости от получаемого лечения больные распределены в три группы. Пациенты первой группы ($n=33$) получали комплексную флеботропную терапию, второй ($n=31$) – флеботропную терапию (препараты диосмина) и ПростаДоз, третьей ($n=32$) – общепринятую терапию и ПростаДоз. Устранение региональной венозной гипертензии привело к выраженному улучшению состояния больных по Шкале симптомов хронического простатита и синдрома тазовых болей у мужчин по версии Национального института здоровья США (National Institute of Health Chronic Prostatitis Symptom Index), что подтвердилось усилением интрапростатического артериального кровотока. Важно отметить улучшение (в большинстве случаев нормализацию) показателей биохимического анализа эякулята (уровень фруктозы и цинка) и его объема. Полученные положительные изменения были стабильны и после прекращения лечения. Максимальный эффект продемонстрирован во второй группе, где флеботропное (по сути патогенетическое) лечение было дополнено приемом ПростаДоза (различия статистически значимы как по сравнению с исходными данными в этой группе, так и по сравнению

с результатами первой группы). В третьей группе, где к неэффективной в этой клинической ситуации стандартной терапии был добавлен ПростаДоз, также наблюдался эффект от лечения, но достоверно менее выраженный.

Еще одним направлением изучения комплекса ПростаДоз стал его предполагаемый протективный эффект при раке простаты. В исследовании, длившееся два года, было включено 237 пациентов, распределенных в основную группу (прием ПростаДоза в течение от шести до 24 месяцев) и группу контроля (наблюдение). Каждые три месяца выполнялся промежуточный скрининг. По окончании терапии определялись гистологические изменения и выявляемость рака предстательной железы при повторной биопсии, отслеживалась динамика уровня простатического специфического антигена. Результаты оценивались как по группам в целом, так и внутри групп в зависимости от длительности наблюдения. Критериями исключения были прием ингибиторов 5-альфа-редуктазы и уровень простатического специфического антигена > 20 нг/мл. По итогам исследования рак простаты обнаружен у 10% пациентов основной группы и 15% больных группы наблюдения, исчезновение простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) высокой степени – у 20 и 9% соответственно ($p > 0,05$), что не позволило подтвердить гипотезу о предотвращении рака простаты. При сравнении результатов у пациентов с длительностью наблюдения полтора и два года выявляемость ПИН высокой степени при повторной биопсии в основной группе составила 22 и 17% соответственно, в контрольной – 31 и 27% соответственно ($p > 0,05$). Таким образом, на фоне приема БАД ПростаДоз частота ПИН высокой степени была ниже, что свидетельствует о возможности его положительного клинического применения в этой группе пациентов. Авторы заключили, что наибольшие перспективы использования БАД ПростаДоз имеет у мужчин среднего возраста с ПИН высокой степени с прогностически низким

онкологическим риском. Гипотеза о предотвращении развития рака простаты при приеме ПростаДоза не получила достоверного подтверждения, хотя выявляемость рака простаты снизилась. Авторы указали на необходимость дальнейших исследований профилактического эффекта комплекса ПростаДоз у мужчин среднего (44–60 лет) и молодого (25–44 года) возраста [16, 17].

Схожее по направленности исследование было проведено в Дальневосточном медицинском университете, где изучалась клиническая эффективность БАД ПростаДоз у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы в сочетании с ПИН высокой степени, выявленной при первичной биопсии. В течение трех месяцев пациенты основной группы ($n=30$) получали ПростаДоз, больные контрольной группы ($n=18$) – тамсулозин. Было продемонстрировано статистически значимое снижение суммарного балла по Международной шкале оценки симптомов заболеваний предстательной железы (International Prostate Symptom Score) и индекса качества жизни (Quality of Life) на 18% ($p < 0,001$) и 16,7% ($p < 0,001$) соответственно. Объем остаточной мочи снизился на 28,3% ($p < 0,001$), а уровень общего простатического специфического антигена в сыворотке крови – на 46,8% ($p < 0,001$). У пациентов, принимавших ПростаДоз, рак простаты обнаруживался в 6,25 раза реже, чем у пациентов контрольной группы. Кроме того, на фоне приема ПростаДоза в 16% случаев отмечено снижение степени дифференцировки ПИН либо ее отсутствие. Авторы пришли к выводу, что применение ПростаДоза у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и ПИН высокой степени способствовало улучшению качества жизни и регрессу дисплазии [18].

В состав комплекса ПростаДоз входят фармакологические агенты с доказанным в клинических и экспериментальных исследованиях влиянием на процессы опухолевого роста и пролиферации. Продemonстрирован положитель-

Урология



ный эффект комплекса ПростаДоз в отношении клинических симптомов и ряда объективных показателей при хроническом простатите, в том числе на фоне венозной патологии малого таза. Использование комп-

лекса ПростаДоз в качестве химио-профилактического и терапевтического средства при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, интраэпителиальной неоплазии простаты, а также в качестве безо-

пасного негормонального лекарственного средства для первичной и вторичной химиопрофилактики рака предстательной железы имеет основания, но требует дальнейшего изучения. ☺

Литература

1. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013 // *CA Cancer J. Clin.* 2013. Vol. 63. № 1. P. 11–30.
2. Bettuzzi S., Brausi M., Rizzi F. et al. Chemoprevention of human prostate cancer by oral administration of green tea catechins in volunteers with high-grade prostate intraepithelial neoplasia: a preliminary report from a one-year proof-of-principle study // *Cancer Res.* 2006. Vol. 66. № 2. P. 1234–1240.
3. Woźniak A., Masiak R., Szpinda M. et al. Oxidative stress markers in prostate cancer patients after HDR brachytherapy combined with external beam radiation // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2012. Vol. 2012. ID 789870.
4. Bouayed J., Bohn T. Exogenous antioxidants – double-edged swords in cellular redox state: health beneficial effects at physiologic doses versus deleterious effects at high doses // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2010. Vol. 3. № 4. P. 228–237.
5. Breau R.H., Karnes R.J., Jacobson D.J. et al. The association between statin use and the diagnosis of prostate cancer in a population based cohort // *J. Urol.* 2010. Vol. 184. № 2. P. 494–500.
6. Redman M.W., Tangen C.M., Goodman P.J. et al. Finasteride does not increase the risk of high-grade prostate cancer: a bias-adjusted modeling approach // *Cancer Prev. Res.* 2008. Vol. 1. № 3. P. 174–181.
7. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Демидко Ю.Л. и др. Результаты 10-летнего исследования эффективности и безопасности применения экстракта *Serenoa repens* у пациентов с риском прогрессирования аденомы предстательной железы // *Урология.* 2013. № 4. С. 32–36.
8. Meyer F., Galan P., Douville P. et al. Antioxidant vitamin and mineral supplementation and prostate cancer prevention in the SU.VI.MAX trial // *Int. J. Cancer.* 2005. Vol. 116. № 2. P. 182–186.
9. Menter D.G., Sabichi A.L., Lippman S.M. Selenium effects on prostate cell growth // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2000. Vol. 9. № 11. P. 1171–1182.
10. Watson W.G., Beaver M.L., Williams E.D. et al. Phytochemicals from cruciferous vegetables, epigenetics, and prostate cancer prevention // *AAPS J.* 2013. Vol. 11. № 4. P. 951–961.
11. 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.
12. McLarty J., Bigelow R.L., Smith M. et al. Tea polyphenols decrease serum levels of prostate-specific antigen, hepatocyte growth factor, and vascular endothelial growth factor in prostate cancer patients and inhibit production of hepatocyte growth factor and vascular endothelial growth factor in vitro // *Cancer Prev. Res. (Phila.)*. 2009. Vol. 2. № 7. P. 673–682.
13. Камалов А.А., Абян М.Э., Ситдыкова М.Э. и др. Применение ПростаДоза у больных хроническим простатитом: результаты мультицентрового клинического нерандомизированного исследования // *Урология.* 2013. № 6. С. 67–72.
14. Цуканов А.Ю., Ляшев П.В. Нарушение венозного кровотока как причина хронического абактериального простатита (синдрома хронической тазовой боли) // *Урология.* 2014. № 4. С. 33–38.
15. Цуканов Ю.Т., Цуканов А.Ю., Левданский Е.Г. Поражение тазовых органов при вторичном варикозном расширении вен малого таза // *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2015. Т. 21. № 2. С. 94–100.
16. Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Цариченко Д.Г. и др. ПростаДоз – возможность превентивной терапии рака простаты? // *Урология.* 2015. № 6. С. 58–67.
17. Рапопорт Л.М., Цариченко Д.Г., Ганжа Т.М. Роль средства ПростаДоз в предотвращении рака предстательной железы при простатической интраэпителиальной неоплазии высокой степени // *Эффективная фармакотерапия.* 2017. Вып. 34. Урология и нефрология. № 4. С. 32–36.
18. Антонов А.Г., Гордеев В.В., Федорчук С.Б., Лантес Д.О. Применение ПростаДоза у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы в сочетании с простатической интраэпителиальной неоплазией высокой степени // *Урология.* 2017. № 5. С. 58–62.

Review of the Clinical Possibilities of ProstaDoz Complex Application

A. Yu. Tsukanov

Omsk State Medical University

Contact person: Anton Yuryevich Tsukanov, tsukanov2000@mail.ru

Provided a brief review of the clinical studies where as a means of therapy was used ProstaDoz complex containing vitamin E, zinc, selenium, saw palmetto fruit extract (*Serenoa repens*), indole-3-carbinol, green tea extract TEAVIGO. The efficiency of the complex application in chronic abacterial prostatitis, benign prostatic hyperplasia in combination with prostatic intraepithelial neoplasia, as a method of prostate cancer chemoprophylaxis is analyzed.

Key words: chronic prostatitis, prostate cancer, chemoprophylaxis, benign prostatic hyperplasia, prostatic intraepithelial neoplasia

ПростаДоз®

ЗДОРОВЬЕ ПРОСТАТЫ
БЕЗ СКРЫТЫХ УГРОЗ

СИМПТОМЫ



ПОСЛЕДСТВИЯ



ПРОСТАТОПРОТЕКТОР
НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

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

**ОНКОПРОТЕКТОРНОЕ
ДЕЙСТВИЕ
ДВУХ КОМПОНЕНТОВ**

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

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

STADA

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

26

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

www.chelovekilekarstvo.ru



Уважаемые коллеги, приглашаем вас принять участие в работе
XXVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство».

Конгресс состоится в Центре международной торговли г. Москвы (конгресс-центр ЦМТ)

8 – 11 апреля 2019 года.

Идёт формирование **научной программы**,
вы можете подать заявку на включение вашего доклада в научную программу.

Открыт прием заявок на **публикацию тезисов** в сборнике конгресса.
От одного первого автора принимается не более 3-х заявок. Подача заявок производится через личный кабинет.
Тезисы принимаются до 01 марта 2019 года

Предстоящее научно-образовательное мероприятие пройдет под эгидой Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Российской Медицинской Академии Непрерывного Постдипломного Образования. Идейным организатором Конгресса является национальное Общество Усовершенствования врачей им. С.П. Боткина

www.chelovekilekarstvo.ru

Секретариат организационного комитета Российского Национального Конгресса «Человек и Лекарство»
Тел./факс: +7 (499) 584-45-16 общие вопросы info@chelovekilekarstvo.ru



XVIII КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА УРОЛОГОВ



И РОССИЙСКО-КИТАЙСКИЙ ФОРУМ ПО УРОЛОГИИ

8-10 НОЯБРЯ 2018,
Екатеринбург



КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ:

- ◆ ОСНОВНЫЕ ПУТИ РАЗВИТИЯ СОВРЕМЕННОЙ УРОЛОГИИ
- ◆ НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В УРОЛОГИИ
- ◆ ИННОВАЦИИ В РЕКОНСТРУКТИВНОЙ И ПЛАСТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ
- ◆ 3D-ТЕХНОЛОГИИ В УРОЛОГИИ
- ◆ ДОСТИЖЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ В УРОЛОГИИ
- ◆ РОБОТ-АССИСТИРОВАННАЯ ХИРУРГИЯ В УРОЛОГИИ
- ◆ ИННОВАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА И АДЕНОМЫ ПРОСТАТЫ
- ◆ КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В УРОЛОГИИ
- ◆ НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РАКА ПОЧКИ И МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ
- ◆ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МКБ

Контакты

По вопросам участия вы можете обратиться:

Шишкова Яна

Телефон: +7 (495) 646-01-55, доб. 210

E-mail: congress_rou@ctogroup.ru

Организаторы



Российское общество урологов



Сеченовский Университет

Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова



Уральский медицинский университет



Российско-китайская ассоциация медицинских университетов



Министерство здравоохранения РФ



Министерство здравоохранения Свердловской области



Европейская ассоциация урологов

Технический организатор



Компания «СТО Конгресс»

www.congress-rou.ru ◆

• **конференции** • **выставки** • **семинары** •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для **ВРАЧЕЙ** различных специальностей, **ПРОВИЗОРОВ** и **ФАРМАЦЕВТОВ**. Мы работаем **ПО ВСЕЙ РОССИИ!**

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов.
Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru



Журналы для врачей различных специальностей

- Вестник семейной медицины
- Эффективная фармакотерапия
 - Акушерство и гинекология
 - Аллергология и иммунология
 - Гастроэнтерология
 - Дерматовенерология и дерматокосметология
 - Кардиология и ангиология
 - Неврология и психиатрия
 - Онкология и гематология
 - Педиатрия
 - Пульмонология и оториноларингология
 - Ревматология, травматология и ортопедия
 - Урология и нефрология
 - Эндокринология



Журнал для организаторов здравоохранения



Учебный план циклов повышения квалификации врачей-урологов
на кафедре урологии ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России на 2019 год

Наименование образовательной программы	Длительность, часы	Даты проведения
Современная клиническая урология	144	04.02–02.03.2019 04–30.03.2019 02–28.09.2019
Современная клиническая урология. Нейроурология и уродинамика	144	01–27.04.2019 28.10–23.11.2019
Эндоурология и лапароскопия	144	13.05–08.06.2019 25.11–21.12.2019
Клиническая андрология	144	30.09–26.10.2019
Современные подходы к диагностике и лечению инфекций мочевых путей и мужских половых органов	36	18–23.02.2019 18–23.03.2019 23–28.09.2019
Современные аспекты клинической андрологии	36	21–26.10.2019
Современные аспекты нейроурологии. Уродинамические методы исследования	36	08–13.04.2019 18–23.11.2019
Эндовидеохирургическое лечение урологических заболеваний	36	03–08.06.2019 16–21.12.2019

Для сотрудников бюджетных учреждений здравоохранения прохождение циклов *бесплатно*.

Циклы продолжительностью 144 часа являются сертификационными, по их окончании сдается экзамен с продлением действующего сертификата и выдачей свидетельства о повышении квалификации государственного образца. Циклы предназначены для врачей, получивших сертификат до 01.01.2016.

Циклы продолжительностью 36 часов включены в систему непрерывного медицинского образования (НМО) и предназначены для врачей, получивших сертификат после 01.01.2016.

Все циклы внесены в реестр образовательных программ Министерства здравоохранения РФ.

Запись на циклы осуществляется по электронной почте **urolog.kaf@mail.ru**

Обучение проходит по адресу: Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, 3-й этаж.
Кафедра урологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

НОВАЯ ЭРА ДОЛГОГО СЕКСА

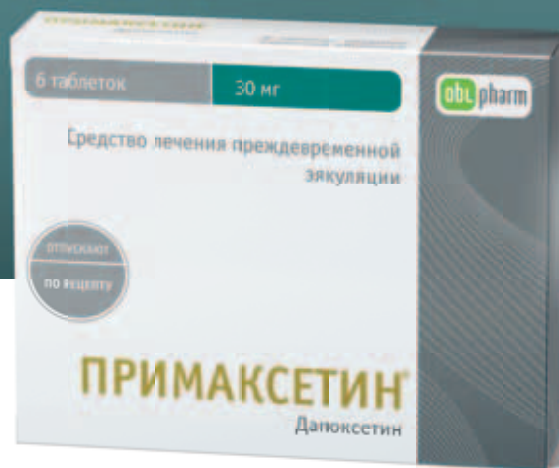


Подробная информация
на www.primaxetin.ru

и интернет-сервисах:

www.apteka.ru www.piluli.ru
www.eapteka.ru www.zdravcity.ru

- Увеличивает продолжительность полового акта до 3 раз¹
- Без синдрома отмены²
- Прием по необходимости 1 раз в сутки²



obc pharm

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

¹ McMahon CG, Althof SE, Kaufman JM et al. (2011). Efficacy and safety of dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: integrated analysis of results from five phase 3 trials. The Journal of Sexual Medicine 8: 524-39. ² Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Примаксетин®. АО «ФП «Оболенское». Россия, Московская область, пос. Оболенск.

Тел: (4967) 36-01-07. Регистрационное Удостоверение ЛП-003857 от 27.09.2016.

реклама