

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я **Ф**армакотерапия В У Р О Л О Г И И

№ 2
апрель 2010

Рак предстательной железы

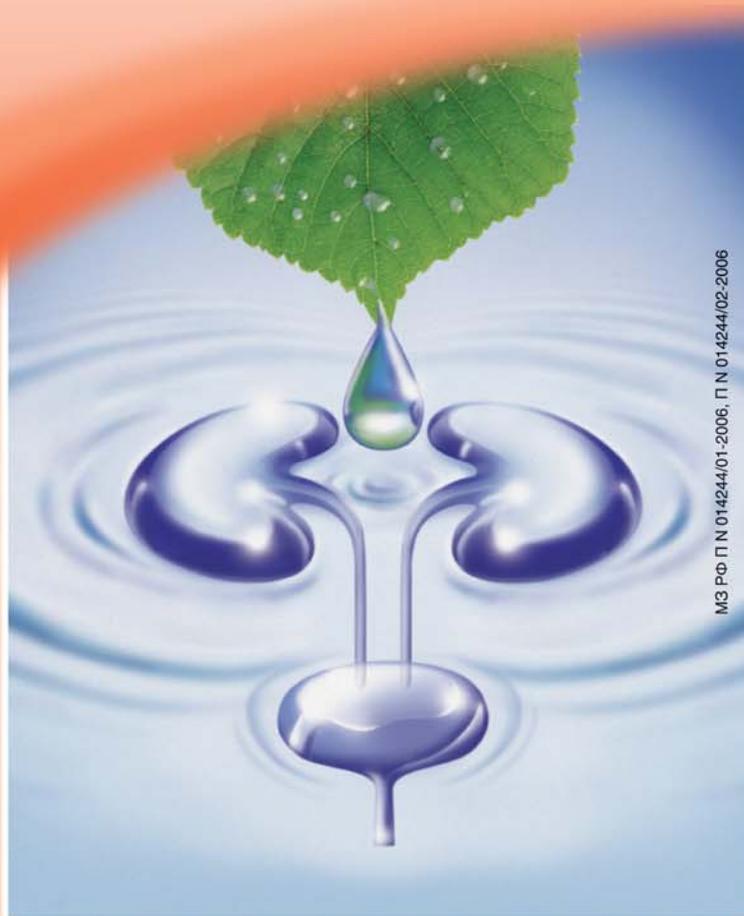
Терапия гиперактивного мочевого пузыря

Антибиотикорезистентность: значение
для клинической урологической практики

Тема номера:

ХРОНИЧЕСКИЙ ПРОСТАТИТ

Канефрон® Н



МЗ РФ П.Н. 014244/01-2006, П.Н. 014244/02-2006

Растительный лекарственный препарат для лечения и профилактики воспалительных заболеваний почек и мочевых путей

ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ ЛЮБОГО ВОЗРАСТА

- **Оказывает оптимальное комплексное действие:**
 - противовоспалительное
 - мягкое диуретическое
 - антимикробное
 - спазмолитическое
 - улучшает кровоснабжение почек
 - нефропротективное
 - антиоксидантное
- Повышает эффективность антибактериальной терапии
- Уменьшает количество повторных обострений цистита и пиелонефрита при профилактическом приеме препарата
- Применяется в комплексной метафилактике МКБ, а также до и после ДУВЛ, способствует отхождению конкрементов
- Хорошо переносится



BIONORICA®

The phytoneering company

<http://www.bionorica.ru>



Министерство здравоохранения и социального развития РФ
Российское научное медицинское общество терапевтов
Национальное научно-практическое общество скорой медицинской помощи
Всероссийское научное общество кардиологов
Всероссийское общество неврологов
Научное общество гастроэнтерологов России
Российское общество клинических исследователей
Российский государственный медицинский университет
Институт повышения квалификации Федерального
медико-биологического агентства России

24–26 ноября 2010 года

Москва, проспект Вернадского, 84

Национальный конгресс терапевтов

115 лет со дня рождения Е. М. Тареева

Секретариат Конгресса:

117420, Москва, а/я 1
НП «Дирекция

«Национального конгресса терапевтов»
телефон (495) 518-26-70
электронная почта congress@nc-i.ru

www.nc-i.ru

Выставка:

НП «Дирекция

«Национального конгресса терапевтов»
телефон (495) 786-25-57
электронная почта congress@nc-i.ru

Дмитрий Смирнов,
Дмитрий Альперович

В рамках Конгресса:

Основные вопросы программы:

- Современные диагностические технологии в практике врача-терапевта.
- Нефрологическая патология в практике терапевта.
- Актуальные вопросы современной кардиологии.
- Профилактическая кардиология.
- Инфекционные эндокардиты, миокардиты и кардиомиопатии.
- Ревматические заболевания в клинике внутренних болезней.
- Диагностика, профилактика и лечение артериальных и венозных тромбозов.
- Патология желудочно-кишечного тракта в практике врача-терапевта.
- Отдельные аспекты гепатологии.
- Современные тенденции антибактериальной терапии в общеклинической практике.
- Внедрение клинических рекомендаций и стандартов лечения основных терапевтических заболеваний, стандартизация терапевтической помощи.

11-й ежегодный форум

Скорая помощь 2010

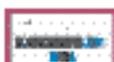
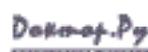


Генеральные
информационные партнеры:

ФАРМАТЕКА

**МЕДИЦИНСКИЙ
ВЕСТНИК**

Информационные спонсоры:



Миссия журнала. Создание такого издания, которое бы способствовало своей деятельностью и публикациями развитию и материализации идеи гармоничного сочетания интересов государства, бизнеса, медицинской общественности и потребителей услуг здравоохранения для улучшения качества жизни и здоровья населения России. Способствовало бы привлечению внимания социума (а не только медицинской общественности) к состоянию системы здравоохранения и социальным проблемам россиян, связанным с медико-демографическими факторами (рождаемость, смертность, распространение социально-значимых заболеваний, формирование повсеместной потребности в здоровом образе жизни).



Здравоохранение сегодня

Федеральные программы в области урологии, обеспечения нового уровня качества жизни населения России.

Здравоохранение регионов: социально-экономические ориентиры в области здоровья населения в регионах России. Статистический и медико-эпидемиологический обзор заболеваемости (по России, регионам) в области урологии.

Фармакоэкономика

Оценка и расчет затрат на лечение основных заболеваний и терапия побочных эффектов.

Анализ схем лечения с позиции качества жизни пациента и совокупных затрат общества

Клиническая эффективность лечения: компромисс между качеством и стоимостью

Фармакоэкономический анализ в урологии

Доказательная медицина

Стандартизация и качество медицинской помощи
Клинико-экономический анализ медицинских вмешательств (с использованием стандартов, протоколов, формуляров, клинических руководств)

Эффективность и безопасность лекарственных средств

Клинические и эпидемиологические исследования

Непрерывное образование

Медицинская кафедра: инновации, технологии, методики

Практические школы и лекции для лечащих врачей

Симпозиум по проблеме

Обзоры, рефераты, дайджесты, зарубежный опыт

Форум (Календарь медицинских мероприятий)

Медицинские специализированные мероприятия в урологии, а также по пограничным проблемам, тематический календарь основных российских и международных выставок, конгрессов, конференций. Международные проекты и исследования.

Зарубежные новости медицины и фармации в области урологии.

Социальная ответственность бизнеса и общество

Проблемы планирования семьи, репродуктивное здоровье – социальные факторы, обеспечивающие национальное будущее России. Социально-значимые заболевания (статистика, прогнозы, эпидемиология)

Валеология и профилактика заболеваний (социальная реклама)

Адресная помощь социально-незащищенным и декретированным группам населения

Формирование новой социальной потребности в здоровом образе жизни

Основные рубрики журнала ЭФ

Здравоохранение сегодня

Фармакоэкономика

Эффективная фармакотерапия

Доказательная медицина

Качественная клиническая практика

Непрерывное образование врачей

Наука

Компании и их продукция

Социальная ответственность бизнеса

Форум

СИСТЕМА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИЗДАНИЯ (8500 экз.)

1. Бесплатное распространение издания по управлениям здравоохранения, медицинским учреждениям, медицинским вузам, НИИ, коммерческим медицинским центрам, страховым и фармацевтическим компаниям, аптечным сетям, дистрибьюторским фирмам.

2. Прямая адресная доставка лечащим врачам-урологам и андрологам (Москва, Санкт-Петербург, Екатеринбург, Ростов-на-Дону, Новосибирск, Хабаровск) с использованием адресных баз главных урологов федеральных округов России, входящих в редакционный совет издания.

3. Раздача издания врачам и медицинским специалистам в обмен на заполненную анкету на всех профильных медицинских мероприятиях.

4. Рассылка по домашним адресам врачей (обновление читательской базы происходит за счет публикации в журнале анкет бесплатной подписки, а также обработки анкет, полученных на медицинских выставках, конференциях, конгрессах).

5. Распространение по имеющейся базе данных профильных медицинских учреждений (ЛПУ, клиник, диспансеров).

6. Распространение через членов Российского общества урологов.

7. Электронная рассылка врачам, зарегистрированным пользователям интернет-ресурса «ЭФ в урологии».

8. Распространение через базы данных фармкомпаний, а также службу их медпредставителей и филиалы.

9. Передача журнала каждому слушателю курсов повышения квалификации врачей в качестве учебного материала (около 30 медицинских вузов России).

Специализированное распространение

Управления здравоохранения регионов России

Главные урологи 7 федеральных округов

Главные урологи 78 субъектов РФ

«Реестр врачей-урологов и андрологов России»

ЛПУ (урологические отделения), урологические клиники, андрологические центры и консультации

Медицинские НИИ

Коммерческие медицинские центры

Страховые медицинские компании и их клиенты (ЛПУ)

Научные урологические и андрологические общества



ЭФФЕКТИВНАЯ Фармакотерапия в урологии

Редакция журнала

руководитель проекта **А. Синичкин**

шеф-редактор **Е. Стойнова**

(e-mail: stoinova@mail.ru)

выпускающие редакторы **В. Павлова,**

Я. Соловьева

(e-mail: tredaktor@webmed.ru)

ответственный секретарь **О. Разговорова**

арт-директор **Д. Иллин**

дизайнер **Г. Шингарев**

корректор **Г. Альперина**

набор **Е. Виноградова**

менеджер по рекламе **В. Войлаков**

(e-mail: med@webmed.ru)

менеджер по организации конференций **Е. Битева**

(e-mail: exmed@webmed.ru)

Редакционный совет

Ю.Г. Аляев (Москва)

О.И. Аполихин (Москва)

В.В. Борисов (Москва)

П.В. Глыбочко (Саратов)

В.В. Дутов (Москва)

В.Н. Журавлев (Екатеринбург)

А.А. Камалов (Москва)

М.И. Коган (Ростов-на-Дону)

Б.К. Комяков (Санкт-Петербург)

Н.А. Лопаткин (Москва)

О.Б. Лоран (Москва)

А.М. Миллер (Хабаровск)

А.Г. Мартов (Москва)

Т.С. Перепанова (Москва)

С.Б. Петров (Санкт-Петербург)

Д.Ю. Пушкарь (Москва)

В.В. Рафальский (Смоленск)

М.Э. Ситдыкова (Казань)

Н.И. Тарасов (Челябинск)

М.Ф. Трапезникова (Москва)

Е.А. Ушкалова (Москва)

В.Я. Фарбирович (Кемерово)

Контактная информация

127422, Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3, офис 3515

Тел. (495) 234-07-34

www.webmed.ru

Тираж 8500 экз.

Перепечатка материалов разрешается

только с письменного разрешения редакции

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005 г.

№2 апрель 2010

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские новости **4**

тема номера: хронический простатит

Ю.Г. Аляев, Е.В. Шпоть

Применение левофлоксацина (Таваника) у больных хроническим простатитом **6**

воспалительные заболевания уrogenитального тракта

Ю.Г. Аляев, Е.В. Шпоть, С.Н. Алленов

Применение Полиоксидония у больных хроническим простатитом **12**

антибактериальная профилактика при урологических операциях

Ю.Г. Аляев, Л.М. Рапопорт, А.В. Громов

Профилактика развития инфекций нижних мочевых путей при малоинвазивных вмешательствах **18**

терапия ГАМП

Е.Н. Голубцова, Е.И. Велиев

Современные подходы к фармакотерапии гиперактивного мочевого пузыря **22**

Ю.Г. Аляев, З.К. Гаджиева

M-холиноблокаторы в лечении гиперактивного мочевого пузыря **28**

онкоурология

К.М. Ньюшко, Б.Я. Алексеев

Гормональная терапия препаратом Диферелин у больных раком предстательной железы **36**

клинические исследования

В.Е. Охриц

Оптимизация лечения пациенток с рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей **42**

форум (конференции, выставки, семинары)

IV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Рациональная фармакотерапия в урологии 2010» **44**

Антибиотикорезистентность: значение для клинической урологической практики **48**

Робот-ассистируемая медицина России выходит на новый виток развития **54**

опыт регионов

«Урологическая помощь в республике Башкортостан соответствует мировому уровню»
Интервью с главным урологом Республики Башкортостан В.Н. Павловым **58**

Ожирение удваивает риск развития камней в почках

Риск развития камней в почках практически удваивается при ожирении, показало новое исследование медицинской школы Университета Джона Хопкинса. Урологи использовали пятилетние данные о здоровье свыше 95 тыс. человек, обратив особое внимание на их индекс массы тела (ИМТ). Ожирение было квалифицировано как ИМТ более 30 кг/м². Напомним, что нормой считается ИМТ от 18 до 24,9; тучность описывается ИМТ от 25 до 29.

Врачи попытались рассчитать вероятность образования камней в почках в соответствии с весом как у пациентов с диагностированным ожирением, так и у здоровых людей. Среди лиц, не страдающих от избыточного веса, у 2,6% нашли почечные камни за период обследования. А среди людей с ожирением

число страдающих почечнокаменной болезнью достигло 4,9%.

Когда медики пересмотрели результаты исследования, распределив участников по их ИМТ, начиная с 30 кг/м² и до 50 кг/м², они обнаружили, что повышенный риск проблем с почками у людей с ожирением остается неизменным, независимо от количества лишних килограммов. Метаболические и эндокринные нарушения при развитом ожирении и диетические факторы неправильного питания, включая склонность к потреблению соленой пищи, играют наиболее значимую роль в развитии камней в почках, говорят американские клиницисты.

Источник: *Ami-tass.ru*

Вирусы против РПЖ

Американские ученые обнаружили, что некоторые штаммы вируса кори, используемые в вакцинах, могут помочь в лечении далеко зашедшего рака предстательной железы (РПЖ). В эксперименте на мышах эти вирусы эффективно инфицировали и разрушали опухолевые клетки. Исследователи из Клиники Мэйо вводили вакцинный штамм вируса MV-SEA мышам с РПЖ в той стадии, когда опухоль проросла в соседние ткани или дала метастазы в другие органы. Полное удаление опухоли хирургическими или другими методами в таких случаях невозможно.

Таким образом, лечение вирусом – виротерапия – является вполне реальной перспективой для борьбы с неоперабельным РПЖ. О том, что метод достаточно безопасен, свидетельствует опыт миллионов людей, привитых от кори использованным штаммом вируса. Еще одним достоинством виротерапии при РПЖ является то, что она полностью совместима с остальными видами лечения этого заболевания. В ближайшее время исследователи планируют перейти к исследованиям на людях.

Источник: *medicinform.ru*

Грецкие орехи предотвращают развитие РПЖ

Потребление грецких орехов замедляет рост рака предстательной железы (РПЖ) у мышей и оказывает благотворное действие на несколько генов, связанных с контролем распространения опухоли и обмена веществ, обнаружили ученые центра рака Дэвиса при Калифорнийском университете (США). Результаты этого исследования представляют дополнительные доказательства пользы грецких орехов для здоровья, несмотря на высокое содержание в них жиров.

Ранее уже было установлено, что грецкие орехи, богатые жирными кислотами омега-3, антиоксидантами и другими природными веществами, снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний. Биологи решили проверить эффект орехов против рака, накормив ими лабораторных мышей, генетически запрограммированных для образования опухоли простаты. Спустя 18 недель исследователи определили, что потребление грецких орехов в эквивалентном для человека в количестве 2,4 г в день привело к значительному уменьшению размера и замедлению роста опухоли предстательной железы. Благодаря орехам не только рост опухоли сократился на 30-40%, но мыши имели также более низкие уровни в крови белка IGF-1, который тесно связан с развитием заболевания. Грецкие орехи положительно влияли на активность генов в опухоли, контролирующей ее рост и метаболизм.

Источник: *Ami-tass.ru*

Стволовые клетки для регенерации почек после ишемического повреждения

В результате ишемии ткани почек происходит острый тубулярный некроз, после чего начинается регенерация клеток почечного тубулярного эпителия. Видимо, свой вклад в этот процесс вносят почечные стволовые клетки. Группа ученых из Kaohsiung & National Yang-Ming University (Тайвань) проверяла предположение, что выделенные из почек взрослой мыши регионарные стволовые клетки ускорят регенерацию почек, принимая участие в процессе репарации.

Почечные клетки-предшественники (ПКП) выделили из медуллярного или папиллярного интерстиция почек мышей линии Mwh9. Характерные свойства этих клеток: веретеновидная форма; способность к самообновлению более чем в 100 пассажах без признаков старения; экспрессия таких маркеров, как Oct-4, Pax-2, Wnt-4, WT-1, виментин, гладкомышечный альфа-актин, CD29 и S100A4, но не маркеров дифференцированных клеток, как SSEA-1, c-kit или других. Пластичность ПКП подтверждалась их способностью дифференци-

роваться *in vitro* в клетки эндотелия и в остеобласты, а *in vivo* – в клетки эндотелия и в клетки тубулярного эпителия.

В результате интранеальной трансплантации ПКП мышам с ишемическим повреждением почек происходила регенерация почечной ткани, что проявлялось уменьшением содержания в сыворотке мочевого азота, а также уменьшением зоны инфаркта и некротических повреждений в почке. Через семь дней после повреждения часть ПКП сформировала сосуды с эритроцитами внутри, а некоторые – встроились в почечные трубочки. Смертность мышей после ишемического повреждения почек также уменьшилась в результате трансплантации ПКП.

Таким образом, результаты работы показали, что ПКП являются мультипотентными взрослыми стволовыми клетками, которые участвуют в регенерации ткани почек и повышают долговременную выживаемость после ишемического повреждения почек.

Источник: *www.stemcells.ru*

Ожирение матери и курение во время беременности снижают концентрацию спермы у сыновей

Один из крупнейших специалистов-репродуктологов Великобритании Ричард Шарп пришел к выводу, что ожирение матери и курение во время беременности снижают концентрацию спермы у сыновей, когда они становятся взрослыми, сообщает Daily Mail. Причем такие воздействия зачастую имеют большее значение, чем образ жизни самого мужчины.

Профессор Шарп из Эдинбургского университета провел анализ публикаций в мировой научной периодике, посвященных влиянию различных факторов на способность мужчин к зачатию ребенка. Как показало исследование, одним из основных факторов, влияющих на фертильность мужчины, является комплекс воздействий, которым подвергалась его мать во время беременности. Наиболь-

шее значение, заключил Шарп, имеют курение и ожирение матери, а также ее контакт с пестицидами и выхлопными газами автомобилей.

В большинстве случаев эти факторы наносят репродуктивному здоровью мужчины непоправимый вред, в то время как их действие на взрослого мужчину зачастую обратимо при прекращении контакта. Так, при курении матери во время беременности, снижение концентрации спермы у сына может достигать 40%, а если он курит сам, этот показатель редко снижается больше чем на 10%. Возможной причиной этого может быть нарушение развития яичек во внутриутробном периоде, которое выражается в уменьшении числа клеток Сертоли, поддерживающих необходимую среду для созревания сперматозоидов.

Источник: Medportal.ru

Облысение защищает от рака простаты?

Облысение может иметь и хорошие стороны. Ученые установили, что мужчины, теряющие свою шевелюру к 30 годам, менее подвержены возникновению рака простаты.

Исследователи из University of Washington School of Medicine изучили 2000 мужчин в возрасте от 40 до 47 лет. Специалисты сравнили уровень заболеваемости раком простаты у тех участников, чьи волосы к 30 годам стали более редкие, но они не облысели. Оказалось, что у мужчин, имеющих лысину на макушке головы, так же как у полностью лысых, риск возникновения рака простаты был ниже от 29% до 45% по сравнению с мужчинами, у которых оставалась густая шевелюра на голове.

По мнению специалистов, такая тенденция может быть связана с более высоким уровнем мужского полового гормона тестостерона у тех, кто рано теряет волосную покров на голове, что приводит к защитному эффекту от рака простаты. Результаты исследования были опубликованы в the Journal Cancer Epidemiology.

Источник: MIGnews.com

Ученые призвали мужчин выбирать подходящие по размеру презервативы

Американские ученые призвали мужчин более ответственно относиться к выбору размера презерватива. Специалисты Университета Кентукки изучили негативные последствия использования не подходящих по размеру кондомов. Отчет об исследовании опубликован в журнале Sexually Transmitted Infections. По мнению авторов исследования, выбор не подходящего по размеру презерватива заставляет мужчин отказываться от их использования, что увеличивает риск заражения инфекциями, передающимися половым путем, а также риск наступления нежелательной беременности.

В ходе своей работы ученые опросили 436 мужчин старше 18 лет, которые пользовались презервативами во время вагинального секса не ранее чем за три месяца до исследования. 44,7% опрошенных (195 человек) сообщили, что использовали кондомы неподходящего размера.

Представитель благотворительной организации Brook Саймон Блэйк отметил, что при правильном использовании подходящего по размеру кондома контрацептив обеспечивает защиту от половых инфекций и наступления беременности в 98% случаев.

Источник: medportal.ru

Новый чип поможет мужчинам выяснить качество своей спермы

Голландские ученые разработали чип, предназначенный для подсчета концентрации сперматозоидов в семенной жидкости, сообщает ScienceDaily. Их разработка может использоваться в портативных диагностических устройствах для самостоятельного применения в домашних условиях.

Концентрация спермы является одним из важнейших показателей мужской фертильности (способности к зачатию). Анализ этого показателя обязательно выполняется на первом этапе диагностики мужского бесплодия. В настоящее время такие анализы выполняются лишь в специализированных лабораториях, причем для удовлетворительной точности результатов их необходимо повторить от двух до пяти раз.

Тест-система для самостоятельного применения позволила бы сэкономить время и средства, повысив при этом точность диагностики. К тому же мужчине не пришлось бы сдавать сперму в клинике, что сопряжено с очевидным психологическим дискомфортом.

Исследователи из Института нанотехнологий MESA+ при Университете Твенте разработали интегральную схему, способную производить подсчет сперматозоидов с высокой точностью. Принцип его работы заключается в том, что сперматозоиды пропускаются через микроскопический канал с жидкостью, над которым расположены электроды. В момент прохождения половой клетки под этими электродами сопротивление между ними меняется, что регистрируется датчиком. Проведенные эксперименты показали, что чип способен отличать сперматозоиды от других микроскопических тел, то есть при подсчете учитываются только эти клетки. Отчет об исследовании будет опубликован в одном из ближайших выпусков журнала Lab on a Chip.

В настоящее время разработчики под руководством Луса Сегеринка изучают возможность применения методики для анализа двух других ключевых показателей спермы: формы и подвижности сперматозоидов.

Источник: medportal.ru

Ю.Г. АЛЯЕВ,
Е.В. ШПОТЬУрологическая клиника
ММА им. И.М. Сеченова

Применение левофлоксацина (Таваника) у больных хроническим простатитом

Согласно ряду эпидемиологических исследований, распространенность хронического простатита (ХП) в общей популяции составляет 5-8% (14). Это самое частое урологическое заболевание у мужчин до 50 лет и третье по частоте у лиц старше 50 лет. По данным отечественных и зарубежных авторов, ХП страдают от 20 до 35% мужчин в возрасте от 20 до 40 лет (4, 8, 11, 14).

В настоящее время используется классификация простатита, разработанная Национальным Институтом Здоровья США в 1995 году (таблица 1).

Хронический простатит и синдром хронической тазовой боли (СХТБ) представляют собой большую социальную и психологическую проблему, так как эти заболевания приводят к значительному снижению качества жизни мужчин. По мнению ряда авторов, качество жизни у пациентов с ХП иногда сопоставимо с такими заболеваниями, как инфаркт миокарда, стенокардия и болезнь Крона (11).

Наиболее распространенными этиологическими агентами ХП являются представители семейства грамотрицательных бактерий *Enterobacteriaceae*, которые попадают из желудочно-кишечного тракта. Наиболее часто – это штаммы *Escherichia coli*, которые обнаруживаются в 65-80% случаев инфекций. *Pseudomonas aeruginosa*, виды *Serratia*, виды *Klebsiella* и *Enterobacter aerogenes*, а также *Acinetobacter* spp. выявляются в оставшихся 10-15%

(20). Энтерококки составляют от 5 до 10% подтвержденных инфекций простаты (21).

Некоторые авторы высказывают предположение об этиологической роли таких грамположительных организмов, как *Staphylococcus saprophyticus*, гемолитических стафилококков, *Staphylococcus aureus* и других коагулазонегативных стафилококков (13, 21). Nickel и Costerton в 1992 году диагностировали в секрете и образцах ткани простаты, полученных путем трансперинеальной биопсии, у мужчин с ХП (микроскопическое исследование и культивирование) коагулазонегативные *Staphylococcus*.

По мнению других авторов (Fowler, Mariano, 1984), выявление грамположительных бактерий в образцах мочи и в секрете простаты возможно и у мужчин без симптомов простатита, что, по их мнению, связано с высокой вероятностью инфицирования секрета простаты флорой уретры. Такая контаминация может вызывать 10-кратное увеличение количества колоний в секрете простаты по сравнению с образцом первой порции мочи. Между тем продолжают выдвигаться предположения, что грамположительные кокки вызывают простатит, по крайней мере, у некоторых пациентов. Например, Nickel и Costerton (1992) определили у ряда пациентов с ХП вовлечение в процесс коагулазонегативных стафилококков на основании культивирования микроорганизмов из ткани простаты и локализации стафилококков внутри простаты с помощью электронной микроскопии. Тем не ме-

нее большинство исследователей считают, что грамположительные кокки реже вызывают простатит, чем *Enterococcus*, хотя это факт необходимо учитывать при выборе антибактериального препарата для лечения ХП.

В настоящее время при обследовании больных ХП все чаще обнаруживают уреоплазмы, микоплазмы, хламидии, трихомонады, гарднереллы, анаэробы, грибы рода *Candida*, которые относятся к вероятным этиологическим факторам этого заболевания.

В 90% случаев инфекция проникает в предстательную железу через уретру, а простатит является осложнением воспаления мочеиспускательного канала. Следует подчеркнуть, что при проникновении возбудителей может возникнуть как острый или ХП, так и бессимптомное носительство микроорганизмов без каких-либо признаков воспалительного процесса. Это зависит не столько от путей инфицирования, сколько от биологических свойств возбудителей и индивидуальных особенностей защитных реакций организма. Даже внедрение заведомо патогенных микроорганизмов не всегда влечет за собой развитие воспаления.

Диагностика ХП складывается из клинической картины, включающей синдром тазовых болей, расстройств мочеиспускания, сексуальной дисфункции. В настоящее время разработано несколько систем опроса больных ХП. Одним из последних является опросник Национального Института Здоровья США. Данный опросник (NIH-CPSI)

Таблица 1. Классификация синдрома простатита, разработанная Национальным Институтом Здоровья США

Категория	Название	Описание
I	Острый бактериальный простатит	Острый воспалительный процесс в предстательной железе
II	Хронический бактериальный простатит	Рецидивный воспалительный процесс предстательной железы
III	Синдром хронической тазовой боли (СХТБ)	Отсутствие явного воспалительного процесса
IIIA	Воспалительный СХТБ	Воспалительная природа заболевания. Определяются продукты воспаления (лейкоциты) в эякуляте/секрете предстательной железы/моче, полученной после массажа простаты
IIIB	Невоспалительный СХТБ	Невоспалительный характер патологического процесса. Отсутствие продуктов воспаления (лейкоцитов) в эякуляте/секрете предстательной железы/моче, полученной после массажа простаты
IV	Бессимптомное воспаление предстательной железы	Асимптоматический инфекционный простатит. В отсутствие клинических симптомов заболевания диагноз устанавливается на основании микроскопического исследования биопсийных образцов предстательной железы или секрета простаты, полученного во время диагностического процесса, предпринимаемого по поводу иных заболеваний

содержит 9 вопросов и предназначен для оценки болевого синдрома, дизурии и качества жизни.

Лабораторная и инструментальная диагностика ХП включает в себя:

- мазок из уретры;
- микроскопию секрета предстательной железы;
- посев отделяемого из уретры, секрета простаты или спермы;
- обследование на ЗППП;
- комплексное уродинамическое исследование;
- урофлоуметрию с определением остаточной мочи;
- ультразвуковое исследование с определением объема предстательной железы;
- электромиографию мышц тазового дна.

Нерациональная антибактериальная фармакотерапия ХП (неправильный подбор антибиотиков, короткие сроки лечения) в последнее время стала причиной возникновения полирезистентности возбудителей инфекций мочевых путей.

По данным эпидемиологических наблюдений в клинике урологии ММА им. И.М. Сеченова, частота выявления резистентной флоры у больных ХП составляет до 15%, а при упорном и рецидивирующем течении встречается более чем у 40% пациентов. Среди возбудителей, быстро вырабатывающих антибиотикорезистентность, следует отметить энтерококки, которые, по нашим данным, встречались в 37% подобных наблюдений. При длительном анамнезе ХП бактериологическое исследование секрета простаты или спермы с определением антибактериальной чувстви-

тельности должно быть обязательным в плане обследования пациентов, что позволит правильно выбрать антимикробный препарат.

Основными препаратами в лечении ХП являются противомикробные. До 40% больных ХП отвечают на лечение антибиотиками как при наличии бактериальной инфекции в анализах, так и без таковой (14, 18).

Сегодня многие авторы считают оправданным проведение пробного курса антибиотикотерапии больным ХП, а в случаях, когда простатит поддается лечению, терапию продолжают в течение еще 4-6 недель или даже более длительного периода (11).

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов по лечению инфекций мочевых путей и инфекций репродуктивной системы у мужчин, длительность антибактериальной терапии хронического бактериального простатита фторхинолонами или триметопримом (12) должна составлять 2 недели (после установления предварительного диагноза). После повторного обследования больного антимикробную терапию рекомендуют продолжать суммарно до 4-6 недель только при положительном результате микробиологического исследования секрета простаты, взятого до начала лечения или в случае, если у больного улучшилось состояние после приема антимикробных препаратов (12).

Сегодня лечение ХП не представляется без антибиотиков и противомикробных препаратов, среди которых наиболее предпочтительными являются фторхинолоны. Вы-

бор антибиотика для лечения простатитов определяется его фармакокинетическими свойствами, заключающимися в первую очередь в проникновении препарата в ткань предстательной железы и создании бактерицидных концентраций для микроорганизмов (1, 2).

Основными достоинствами фторхинолонов перед другими антибактериальными препаратами являются:

- 1) широкий спектр антимикробного действия;
- 2) отличное проникновение в ткань простаты;
- 3) хорошая биодоступность;
- 4) эквивалентность пероральной и парентеральной фармакокинетики;
- 5) хорошая активность в отношении типичных и атипичных патогенов.

Фторхинолоны в отличие от нефторированных хинолонов имеют большой объем распределения, создают высокие концентрации в органах и тканях, проникают внутрь клеток. Сравнение антибактериальных препаратов, применяемых при лечении ХП, представлено в таблице 2 (23).

С появлением фторхинолонов третьего поколения, таких как левофлоксацин (Таваник), расширяются возможности для антимикробной терапии простатитов, обусловленных грамположительными, анаэробными и атипичными внутриклеточными микроорганизмами.

Таваник (левофлоксацин) обладает широким спектром антимикробного действия. Он входит в новую группу фторхинолонов, отличительной особенностью которых, на-

Таблица 2. Сравнение антибактериальных препаратов, применяемых при лечении ХП (Bjerclund Johansen T.E. et. al., 1998)

Антибактериальный препарат	Преимущества	Недостатки	Рекомендации для применения
Фторхинолоны	Отличное проникновение в ткань простаты. Хорошая биодоступность. Эквивалентность пероральной и парентеральной фармакокинетики. Хорошая активность в отношении типичных и атипичных патогенов	Перекрестная аллергия. Фототоксичность. Влияние на центральную нервную систему	Рекомендованы к применению
Триметоприм	Хорошее проникновение в ткань простаты. Не требуется подбор дозировки. Хорошая антимикробная активность	Неактивен в отношении синегнойной палочки, энтеробактерий	Препараты второй линии
Макролиды	Умеренная активность против грамположительных бактерий. Активность против атипичных патогенов. Хорошее проникновение в ткань простаты. Малотоксичны	Недостаточная активность против грамотрицательных бактерий	Используются для специфических возбудителей
Тетрациклины	Хорошая активность в отношении атипичных патогенов	Неактивен в отношении синегнойной палочки Недостаточная активность против стафилококков, кишечной палочки	Используются для специфических возбудителей

ряду с высокой активностью в отношении многих грамотрицательных бактерий, является повышенной активностью в отношении грамположительных микробов, атипичных микроорганизмов и анаэробов. Важным свойством препарата является его высокая активность в отношении внутриклеточных патогенов (6).

Таваник блокирует ДНК-гиразу (топоизомеразу II) и топоизомеразу IV, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, ингибирует синтез ДНК, вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах.

Таваник, как и другие фторхинолоны, имеет выраженный постантибиотический эффект – продолжение антимикробного действия после удаления препарата из среды, длительность которого зависит от вида микроорганизма и величины ранее действовавшей концентрации (6).

Таваник характеризуется высокой степенью биодоступности и устойчивостью к трансформации в организме. Он хорошо проникает в разные органы и ткани; в тканях мочевого пузыря концентрация Таваника при использовании в терапевтических дозах соответствует или превышает концентрацию в сыворотке крови (3, 5).

Выводится препарат преимущественно с мочой (70%), в которой создаются высокие концентрации, достаточные для подавления чув-

ствительной к нему микрофлоры в течение долгого времени (6).

Длительная циркуляция препарата в организме в терапевтических концентрациях позволяет применять его 1 раз в сутки (6).

Как правило, Таваник хорошо переносится пациентами. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами являются тошнота (1,3%), диарея (1,1%), головокружение (0,4%) и бессонница (0,3%). Крайне редко встречается фототоксичность, реакции гиперчувствительности, удлинение интервала QT на ЭКГ, тендинит. Все вышеуказанные эффекты являются дозозависимыми и быстро исчезают после снижения дозы или отмены препарата.

Противопоказаниями к приему препарата служат гиперчувствительность, возраст до 18 лет, беременность, кормление грудью, эпилепсия, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (6).

Устойчивость к Таванику, связанная со спонтанными мутациями *in vitro*, встречается сравнительно редко. Несмотря на наличие перекрестной устойчивости между Таваником и другими фторхинолонами, некоторые микроорганизмы, устойчивые к хинолонам, могут проявлять чувствительность к Таванику.

Удобство применения Таваника – один раз в день – является еще одним преимуществом этого нового антимикробного препарата. Анализ научных публикаций, посвященных

исследованиям эффективности и переносимости препарата Таваник, позволяет более четко представить его отличия от других препаратов группы хинолонов.

Таваник применяется в урологической практике для лечения таких заболеваний, как неосложненные и осложненные инфекции мочевых путей (ИМП), бактериальный простатит, неспецифический уретрит и некоторые виды специфических уретритов (вызванных инфекциями, передаваемыми половым путем), а также орхит и эпидидимит.

Проведенное в США двойное слепое клиническое исследование эффективности перорального приема 1 раз в сутки 500 мг левофлоксацина или ципрофлоксацина 500 мг 2 раза в сутки в течение 28 дней у 377 больных ХП показало, что клиническая эффективность левофлоксацина/ципрофлоксацина составила 75-73%, а бактериологическая эффективность 75-77%. Таким образом, продемонстрирована эквивалентность обоих режимов дозирования препаратов. Вместе с тем преимущества левофлоксацина (Таваника) заключаются в его однократном суточном приеме и более широкой активности в отношении грамположительной микрофлоры (22).

Дальнейшие исследования фармакокинетики ципрофлоксацина и левофлоксацина продемонстрировали преимущество левофлоксацина (Таваника) (более высокую концентрацию в простатическом секрете), что позволяет препара-



ту стать хорошей альтернативой в лечении хронического бактериального простатита (24-26). Согласно данным А. Trinchieri (2001), антибактериальная терапия у больных ХП категорий I-IIIА должна проводиться в течение 14-42 дней. Применение левофлоксацина в дозе 250 мг в сутки при нехламидийном ХП позволило автору добиться бактериологического излечения у 85,4% пациентов (27).

По мнению S. Guercio с соавт. (2004), назначение 500 мг левофлоксацина в сутки в течение 20 дней больным ХП с повышенным уровнем простатспецифического антигена приводит к его снижению и уменьшает число негативных, ненужных биопсий предстательной железы (18). Schaeffer с соавт. (2005) показали, что у 337 мужчин с ХП, получавших ципрофлоксацин или левофлоксацин в течение 28 дней, в случае отсутствия снижения простатспецифического антигена (PSA) после лечения наблюдался также невысокий уровень бактериологического излечения (эрадикация была незначительно выше 60%) (16). Похожие результаты были получены Н. Botto (2003), который сообщил о бактериологическом излечении у 75 и 73% пациентов, получавших соответственно левофлоксацин и ципрофлоксацин (15).

По данным исследования 105 больных с клинической картиной ХП в Клинике урологии РГМУ, хронический бактериальный простатит был диагностирован у 40 пациентов (9). При бактериологическом исследовании 62,8% выделенных штаммов составили грамположительные микроорганизмы, среди которых доминировали *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus haemolyticus*. Среди 16 (37,2%) штаммов грамотрицательных бактерий наиболее часто выделяемой флорой была *Escherichia coli*. К

левофлоксацину оказались чувствительными 88,9%, а к ципрофлоксацину – 74% штаммов коагулазонегативных стафилококков. Анализ чувствительности грамотрицательных микроорганизмов показал, что к левофлоксацину оказались чувствительными 93,8%, а к ципрофлоксацину – 62,5% штаммов.

Наличие у больных как грамположительной, так и грамотрицательной флоры, а также в ряде случаев внутриклеточной инфекции дало авторам основание применить в лечении пациентов фторхинолон широкого спектра действия – левофлоксацин. Лечение левофлоксацином в дозе 500 мг в сутки в течение 2 недель привело к эрадикации возбудителей у 80-85% пациентов в разных группах (9).

Лечение левофлоксацином или ципрофлоксацином в течение 4 недель пациентов, страдающих хроническим бактериальным простатитом при наличии в секрете простаты *Escherichia coli* и *Enterococcus faecalis*, а также коагулазонегативных *Staphylococcus sp.* и *Streptococcus sp.*, показало равную эффективность фторхинолонов в обеих группах. Бактериологическая эрадикация возбудителей составила 74% в I группе и 78,3% во II группе, а клиническая эффективность – 76,6% и 70,4% соответственно. Положительная динамика симптомов заболевания сохранилась через 6 месяцев у 70,5% пациентов I группы и у 72,8% пациентов II группы, что, по мнению авторов, свидетельствует об отсутствии зависимости ближайших и отдаленных результатов терапии фторхинолонами от вида возбудителя, выделенного при обследовании у больных бактериальным простатитом (27).

Сравнение эффективности нового фторхинолона прулифлоксацина и левофлоксацина в лечении 97

больных ХП не выявило существенных различий в клинической и бактериологической эффективности этих препаратов в ходе рандомизированного двойного слепого исследования. Лечение проводилось в течение 4 недель, суточная доза препаратов составляла 600 и 500 мг соответственно. Микробиологическая эрадикация составила 72,73% в группе больных, получавших прулифлоксацин, и 71,11% в группе больных, получавших левофлоксацин.

Эффективность и безопасность левофлоксацина в лечении больных хроническим бактериальным простатитом была подтверждена последним исследованием, проведенным в восьми странах Европы. В проспективное, открытое мультицентровое исследование были включены 117 пациентов с симптомами ХП. Грамотрицательная микрофлора была выделена у 57 пациентов (*Escherichia coli* в 37 случаях), грамположительная микрофлора – у 60 пациентов (в основном *Enterococcus faecalis* (n = 18) и *Staphylococcus epidermidis* (n = 14)). Больным проведен курс лечения левофлоксацином в однократной суточной дозе 500 мг в течение 28 дней. Клиническая эффективность составила 92% (95% доверительный интервал (ДИ) 84,8-96,5%), 77,4% (95% ДИ 68,2-84,9%), 66,0% (95% ДИ 56,2-75,0%) и 61,9% (95% ДИ 51,9-71,2%) на 5-12-й день лечения, через 1, 3 и 6 месяцев после лечения. Микробиологическая эрадикация возбудителя наблюдалась в 83,7% случаев (95% ДИ 74,8-90,4%) через 1 месяц и в 91,2% случаев (95% ДИ 80,7-97,1%) спустя 6 месяцев после лечения. Только 4 (3,4%) пациента прекратили прием препарата из-за развития нежелательных явлений (28).

В другом исследовании проведено сравнение эффективности левофлоксацина, доксазозина и их комбинации в лечении больных ХП (категория IIIА). Лечение в течение 6 недель проведено 81 больному (средний возраст 40,1 лет): левофлоксацин (n = 26), доксазозин (n = 26) или комбинация этих препаратов (n = 29). Суммарный балл по шкале симптомов NIH/CPSI до

Левофлоксацин (Таваник) благодаря высокой антибактериальной эффективности, широкому спектру действия, хорошему проникновению в ткани простаты, а также удобством однократного приема и низкой частоте побочных эффектов можно рекомендовать как препарат выбора в лечении хронического простатита.

лечения составил 22,6, 22,4, и 24,1 соответственно. Через 6 недель суммарный балл был 11,2 (коэффициент ответа 50,3%), 17,7 (коэффициент ответа 21,1%) и 13,1 (коэффициент ответа 45,6%) соответственно. В группе пациентов, принимавших левофлоксацин, через 6 недель лечения уровень ответа был достоверно выше, чем в группе пациентов, принимавших доксазонин ($p < 0,001$). Авторы исследования пришли к выводу о том, что у больных ХП/СХТБ 6-недельный курс лечения левофлоксацином более эффективен, чем терапия доксазоном или комбинированное лечение (29).

В Клинике урологии ММА им. И.М. Сеченова эффективность Таваника оценена у 96 пациентов с хроническим бактериальным простатитом. Препарат назначался по 500 мг ежедневно. Курс лечения составлял 28 дней. Всем больным для подтверждения диагноза «хронический простатит» проводилась микроскопия секрета простаты. В редких случаях (около 10%), когда не удавалось получить сок предстательной железы, выполнялась спермограмма.

Большинству пациентов выполнялось исследование соскоба из уретры методом ПЦР. Отказ от выполнения соскоба уретры у ряда пациентов был связан с отрицательным результатом данного анализа до обращения в нашу клинику.

Материалом для бактериологического посева всегда являлась сперма, собранная утром в день исследования в стерильную банку. Данный анализ проводился не всем пациентам. Критерием отбора для выполнения данного исследования являлся длительный анамнез лечения хронического простатита, что могло быть причиной множественной антибиотикорезистентности возбудителя.

Критерием исключения из исследования являлась полирезистентная флора, выявленная при бактериологическом исследовании.

Возбудители, выявленные при бактериологическом исследовании у пациентов, обладали чувствительностью к Таванику.

Оценка эффективности препарата проводилась через 2 и 4 недели после начала лечения. Контрольное обследование включало микроскопическое исследование секрета

простаты, бактериологическое исследование спермы и исследование соскоба из уретры методом ПЦР.

После лечения больных хроническим бактериальным простатитом жалобы полностью отсутствовали у 79 (82,3%) больных. У 3 пациентов отмечалось уменьшение клинической симптоматики. У 14 пациентов жалобы сохранялись, однако только у 5 среди 14 при контрольном микроскопическом исследовании секрета простаты сохранялись признаки воспаления.

Процент больных, у которых возбудители при контрольном обследовании не были выявлены, составил 89,6.

Клиническая эффективность применения Таваника у больных хроническим бактериальным простатитом составила 85,4%, эффективность микробиологическая – 89,6%.

Таким образом, левофлоксацин (Таваник) благодаря высокой антибактериальной эффективности, широкому спектру действия, хорошему проникновению в ткани простаты, а также удобством однократного приема и низкой частоте побочных эффектов можно рекомендовать как препарат выбора в лечении ХП. 

Литература

- Кубанова А.А., Кисина В.И. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем. М.: Литтерра, 2005.
- Лопаткин Н.А., Перепанова Т.С. и др. Рациональная фармакотерапия в урологии. М.: Литтерра, 2006.
- Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Тевлин К.П. Левофлоксацин в лечении инфекции мочевыводящих путей // Русский медицинский журнал. 2001; 9: 16-17.
- Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В., Раснер П.И. Оптимизация алгоритма диагностики и лечения хронического бактериального простатита // Русский медицинский журнал.
- Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М.: Логат, 1998.
- Яковлев В.П., Яковлев С.В. и др. Рациональная антимикробная фармакотерапия. М.: Литтерра, 2003.
- Ткачук В.Н., Горбачев А.Г., Агулянский Л.Н. Хронический простатит. Л., 1989.
- Лопаткин Н.А., Сивков А.В., Аполихин О.И. и др. Хронический простатит. Монография на CD-ROM. НИИ урологии МЗ РФ, М., 2004.
- Мазо Е.Б., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Долгина Е.Н., Попов С.В., Вирысов А.В. Эффективность применения Суперлимфа в комплексном лечении хронического бактериального простатита и воспалительного синдрома хронической тазовой боли. Материалы 3 Всероссийской конференции «Мужское здоровье». М., 2006. С. 72-73.
- Дьяков В.В., Пушкарь Д.Ю., Тевлин К.П. Фторхинолоны в урологии // Русский медицинский журнал. 2002; №8-9: 16-17.
- Степенский А.Б., Попов С.В., Муфегед М.Л. Диагностика и лечение хронического простатита // Consilium medicum. 2003; Т. 5, №7: 396-401.
- Набер К., Бергман Б. и др. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по лечению инфекций мочевыводящих путей и инфекций репродуктивной системы у мужчин // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002; Т. 4, №4: 347-363.
- Bergman B. On the relevance of gram-positive bacteria in prostatitis. Infection 1994; 22(Suppl 1): 22.
- Nickel J.C. Urologic Clinics of North America. 1999. Vol. 26, №4.
- Botto H. Place de la levofloxacin dans la prise en charge des infections prostatiques. Med Mal Infect 2003; 33(Suppl. B): 62-3.
- Schaeffer A.J., Wu S.C., Tennenberg A.M., Kahn J.B. Treatment of chronic bacterial prostatitis with levofloxacin and ciprofloxacin lowers serum prostate specific antigen // J Urol. 2005; 174: 161-4.
- Abrams P, Blaivas J.G., Stanton S.L., Andersen J.T. The standardization of lower urinary tract function recommended by the International Continence Society. Int Urogynecol J. 1990; 1: 45-58.
- Guercio S., Terrone C., Tarabuzzi R. et al. PSA decrease after levofloxacin therapy in patients with histological prostatitis. Arch Ital Urol Androl. 2004; 76(4): 154-8. Nickel J.C., Weidner W. Infect Urol. 2000.
- Weidner W., Schiefer H.G., Krauss H. et al. Chronic prostatitis: A thorough search for etiologically involved microorganisms in 1461 patients. Infection 1991b; 19: 119-125.
- Bergman B. On the relevance of gram-positive bacteria in prostatitis. Infection 1994; 22(Suppl 1): 22.
- Bundrick W., Heron S.P., Ray P. et al. Levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a randomized double-blind multicenter study // Urology. 2003; 62(3): 537-41.
- Bjerdund Johansen T.E., Gruneberg R.N., Guibert J. et al. The Role of Antibiotics in the Treatment of Chronic Prostatitis: A Consensus Statement. Eur. Urol 1998; 34: 457-466.
- Croom K.F., Goa K.L. Levofloxacin: a review of its use in the treatment of bacterial infections in the United States. Drugs 2003; 63(24): 2768-802.
- Naber K.G. Levofloxacin in the treatment of urinary tract infection and prostatitis // J Chemotherapy. 2004; 16 Suppl 2: 18-21.
- Naber K.G. Management of bacterial prostatitis: what's new? BJU Int. 2008 Mar; 101 Suppl 3: 7-10.
- Trinchieri A. Role of levofloxacin in the treatment of urinary tract infections. Arch Ital Urol Androl. 2001; 73(2): 105-13.
- Nickel J.C., Xiang J. Clinical significance of nontraditional bacterial uropathogens in the management of chronic prostatitis // J Urol. 2008 Apr; 179(4): 1391-5.
- Naber K.G., Roscher K., Botto H., Schaefer V. Oral levofloxacin 500 mg once daily in the treatment of chronic bacterial prostatitis. International Journal of Antimicrobial Agents 2008 Jun 19. (Epub ahead of print).
- Jeong C.W., Lim D.J., Son H., Lee S.E., Jeong H. Treatment for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: levofloxacin, doxazosin and their combination. Urol Int. 2008; 80(2): 157-61.

Ю.Г. АЛЯЕВ,
Е.В. ШПОТЬ,
С.Н. АЛЛЕНОВ

Клиника урологии ММА
им. И.М. Сеченова

Применение Полиоксидония у больных хроническим простатитом

В настоящее время отмечается рост числа пациентов с хроническим рецидивирующим простатитом категории II, IIIa и IIIb по классификации Национального института здоровья США (1995).

Можно выделить несколько причин увеличения частоты заболеваемости хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями уrogenитального тракта:

- присутствие в этиологической структуре хронического простатита специфических инфекций, которые имеют атипичные биологические свойства, таких как *Ch. trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*, а также антибактериальная полирезистентность неспецифических возбудителей;
- нерациональная антибактериальная терапия (короткие курсы и неправильный выбор противомикробного препарата);
- развитие вторичной иммунологической недостаточности на

фоне вышеописанных причин.

Возможными причинами возникновения иммунных нарушений при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях являются, с одной стороны, прямое токсическое воздействие токсинов длительно персистирующих микроорганизмов на костный мозг, вилочковую железу, Т- и В-лимфоциты, с другой – длительная антибиотикотерапия, угнетающая иммунную систему. Кроме того, хроническое персистирование инфекционных агентов (в частности, хламидий, уреаплазм, микоплазм) в клеточных структурах уrogenитального тракта приводит к изменению структуры эпителия, активации иммунокомпетентных клеток и развитию аутоиммунного воспаления (Бакулев А.Л. и соавт., 1999).

Многочисленные исследования, посвященные изучению иммунного статуса при инфекционно-воспалительных заболеваниях уrogenитального тракта, свидетельствуют об изменении иммунного статуса (Аль-Шукри С.Х. и соавт., 2001; Разумов С.В. и соавт.,

2003; Alexander R.B. et al., 2003; Алленов С.Н. и соавт., 2003; Дубенский В.В., 1999; Молочков В.А., 1999; Ломоносов К.М. и соавт., 2000; Ковальчук Л.В. и соавт., 2002 и другие). Полученные данные свидетельствуют о возможном наличии нарушений показателей иммунной системы либо наличии функциональных отклонений.

В настоящее время существенно возрос интерес исследователей и клиницистов к применению иммунокорректирующей терапии при ряде патологических состояний, сопровождающихся иммунными нарушениями, в том числе и при хроническом простатите. Поэтому на фармацевтическом рынке появляется большое количество иммуномодуляторов – лекарственных средств, обладающих иммуностимулирующей активностью и восстанавливающие нормальное функционирование иммунной системы.

В урологической практике для лечения хронических воспалительных заболеваний нижних мочевых путей используются следующие группы иммунных препаратов:

- синтетические тимомиметики (Левамизол, Иммунофан);
- препараты, модулирующие гуморальный иммунитет (Миелопид);
- препараты, восстанавливающие систему макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов (Ликопид, Полиоксидоний, Метилурацил, Левамизол, Деринат);
- интерфероны и индукторы выработки интерферона (Амиксин,

В настоящее время представляется интересным и перспективным изучение новых отечественных синтетических и природных препаратов, разработанных и внедренных в клиническую практику в последнее десятилетие. Одним из таких препаратов является Полиоксидоний. Положительное действие Полиоксидония на организм человека проявляется в четырех основных его эффектах – иммуномодулирующем, детоксицирующем, антиоксидантном, мембраностабилизирующем.

Циклоферон, Неовир, Мегосин, Ридостин);

- синтетические препараты с поливалентными эффектами (Полиоксидоний, Ликопид, Галавит, Гепон, Иммуномакс).

Необходимо отметить, что многие иммунные препараты имеют низкую эффективность и ряд побочных эффектов, таких как повышение температуры тела; появление боли в суставах у больных, получающих бактериальные липополисахариды (ЛПС) и протеогликаны; выраженные изменения не только в иммунной системе и системе кроветворения, но и серьезные общетоксические эффекты.

Несмотря на то что интерфероны тормозят развитие инфекционного процесса, их эффективность в лечении хронического воспаления весьма ограничена. По сути, лечение интерферонами – это заместительная терапия, поэтому интерфероновые препараты приходится применять длительно, а лечебный эффект обычно невелик. Возможность рецидива нарушений иммунорегуляции после прекращения лечения также является существенным недостатком препаратов интерферонового ряда.

Индукторы интерферона, в частности Циклоферон, приводят к активации выработки интерферона далеко не у всех людей. Около 50% больных реагируют на них очень слабо или вовсе не реагируют.

Поэтому в настоящее время представляется интересным и перспективным изучение новых отечественных синтетических и природных препаратов, разработанных и внедренных в клиническую практику в последнее десятилетие.

Одним из таких препаратов является Полиоксидоний. Положительное действие Полиоксидония на организм человека проявляется в четырех основных его эффектах – иммуномодулирующем, детоксицирующем, антиоксидантном, мембраностабилизирующем.

Иммуномодулирующий эффект Полиоксидония связан с его способностью воздействовать на факторы естественной резистент-

Таблица 1. Возбудители, выявленные у больных хроническим бактериальным простатитом (n = 70)

Возбудитель	Количество больных	
	n	%
<i>Mycoplasma hominis</i>	14	20
<i>Ureaplasma urealiticum</i>	13	18,6
Хламидии + <i>E. coli</i>	12	17,1
<i>Chlamydia trachomatis</i> (изол.)	11	15,7
Микоплазменная (уреаплазменная) инфекция + <i>E. coli</i> и другая грамотрицательная флора	6	8,6
Хламидии + кокковая флора	5	7,14
Хламидии + кокковая флора + <i>Candida</i>	4	5,71
Хламидии + <i>Candida</i>	3	4,29

ности: моноциты/макрофаги, нейтрофилы и естественные киллеры, а также на факторы приобретенного иммунитета – гуморального и клеточного.

При взаимодействии Полиоксидония с нейтрофилами происходит активация миграции нейтрофилов в очаг воспаления, усиление кислородонезависимых механизмов бактерицидности, усиление способности фагоцитов поглощать и убивать микробы.

Взаимодействие Полиоксидония с мононуклеарами и естественными киллерами приводит к индукции синтеза моноцитами цитокинов (ФНО- α и ИЛ-1 β), усилению цитотоксичности естественных киллеров. Повышение под влиянием Полиоксидония функциональной активности моноцитарно-макрофагальной системы ведет к активации клеточного и гуморального иммунитета, что проявляется в усилении синтеза антител, а также в повышении способности антигеннеспецифических Т-киллеров убивать клетки, зараженные внутриклеточными возбудителями: вирусами, микоплазмами, хламидиями.

Детоксицирующее действие Полиоксидония связано с особенностями его химической структуры. В длинной (1000 элементарных звеньев) полимерной цепи Полиоксидония имеется большое количество N-оксидных групп, которые обеспечивают высокую адсорбционную способность полимера.

Антиоксидантное свойство Полиоксидония проявляется в спо-

собности удалять из организма различные кислородные радикалы, что снижает их повреждающее действие на ткани и снижает остроту воспалительного процесса.

При использовании Полиоксидония одновременно с антибактериальными препаратами по возбудителю наносится «двойной удар»: антибиотик или другое химиотерапевтическое средство понижает функциональную активность микроба, а иммуномодулятор повышает функциональную активность фагоцитарных клеток, за счет чего достигается более эффективная элиминация возбудителя из организма.

В Клинике урологии ММА им. И.М. Сеченова было проведено исследование по оценке клинической эффективности применения Полиоксидония в лечении хронического простатита, ассоциированного со специфическими инфекциями (хламидии, уреаплазма, микоплазма).

В это исследование было включено 70 пациентов с хроническим простатитом. Всем пациентам проводилось микроскопическое и бактериологическое исследование отделяемого из уретры и секрета предстательной железы, исследование соскоба из уретры на специфическую флору с при-

Таблица 2. Динамика субъективной симптоматики у больных хроническим простатитом после лечения

N	Группы больных	
	I группа (хронический простатит, антибактериальная терапия с Полиоксидонием), n = 35	II группа (хронический простатит, только антибактериальная терапия), n = 35
Количество больных, предъявлявших жалобы до лечения	23 (65,71%)	22 (62,86%)
Количество больных, не предъявлявших жалобы после лечения	33 (94,29%)	29 (82,86%)
Количество больных, чьи жалобы после лечения уменьшились	2 (5,71%)	5 (14,28%)
Количество больных, чьи жалобы после лечения остались прежними	0	2 (5,71%)

Таблица 3. Результаты двукратного микробиологического обследования

N	Группы больных	
	I группа (хронический простатит, антибактериальная терапия с Полиоксидонием), n = 35	II группа (хронический простатит, только антибактериальная терапия), n = 35
<i>Chlamydia trachomatis</i> (изол.)	3	6
Хламидии + кокковая флора	–	1
Хламидии + <i>Candida</i>	1	–
Хламидии + <i>E. coli</i> + <i>Candida</i>	1	2
Уреаплазменная инфекция	–	1
Возбудитель не выявлен	30 (85,71%)	25 (71,43%)

менением ПЦР, метода прямой иммунофлуоресценции мазка и посева на среду Мас Соу («Золотой стандарт») для выявления хламидийной инфекции. Результаты исследований представлены в таблице 1.

Всем пациентам до и после лечения проводилось исследование

иммунного статуса. У больных хроническим простатитом не был обнаружен дефицит количества основных звеньев иммунитета, но были выявлены функциональные изменения в целом ряде иммунологических показателей. Отмечалось повышение содержания эозинофилов в крови у 68,57%

больных, увеличение общей популяции Т-лимфоцитов у 71,43% больных, соответствующее увеличение количества Т-хелперов/индукторов (CD3+4+) и цитолитических Т-лимфоцитов (CD3+8+), снижение иммунорегуляторного коэффициента у 62,86% больных, уменьшение количества наивных форм в популяции хелперов (у 82,86% больных) и в популяции цитолитических Т-лимфоцитов (у 80% больных), низкие показатели цитолитической активности цитолитических Т-лимфоцитов (у 90% пациентов), снижение содержания перфорина в НК-клетках (у 91,43% пациентов), снижение количества НК-клеток с умеренной цитолитической активностью, снижение спонтанной пролиферации лимфоцитов у 44,29% пациентов, снижение фагоцитарного индекса у 45,71% больных, низкая спонтанная хемилюминесценция фагоцитов (у 91,43% пациентов), высокие функциональные ответы фагоцитов на зимозан и ФМА.

Для оценки эффективности иммуномодулирующей терапии Полиоксидонием все пациенты были разделены на 2 сопоставимые группы в зависимости от применяемых методов лечения.

Лечение больных простатитом I (основной) группы (35 больных) проводилось антибактериальными препаратами и иммуномодулятором полиоксидоний. II группа (35 больных хроническим простатитом) получала только антибактериальные препараты.

Лечение больных I группы включало комбинированное применение антибактериального препарата группы фторхинолонов или доксициклина в течение 28 дней и иммуномодулятора Полиоксидония. Полиоксидоний назначали по 6 мг внутримышечно 1 раз в сутки; первые две инъекции ежедневно, затем через день (всего 10 инъекций).

Лечение больных II группы проводилось только антибактериальными препаратами в течение 28 дней. ➡

Наибольшая эффективность лечения больных хроническим простатитом была достигнута в I группе при использовании антибиотиков в сочетании с иммуномодулятором Полиоксидоний. Обращает на себя внимание выраженная положительная динамика клинической симптоматики в группе больных, получавших Полиоксидоний в сочетании с антибиотиками (I группа). При применении Полиоксидония с антибиотиками удалось добиться полного исчезновения клинической симптоматики у 94,29% больных, тогда как при использовании только антибиотиков (II группа) у 20% больных сохранялись объективные признаки воспаления урогенитального тракта. Отмечается выраженный эффект Полиоксидония на клиническое состояние пациентов, которому сопутствовало устранение этиологического агента – хламидий.

АЗОКСИМЕРА БРОМИД ПОЛИОКСИДОНИЙ®

ИММУНОМОДУЛЯТОР • ДЕТОКСИКАНТ • АНТИОКСИДАНТ

**ЭФФЕКТИВНОЕ И БЕЗОПАСНОЕ РЕШЕНИЕ
В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

**Воспалительные
заболевания
предстательной
железы**

**Инфекции, передающиеся
преимущественно
половым путём:
хламидиоз, гонорея, трихомоноз,
сифилис, кандидоз, уроплазмоз**

**Мочекаменная
болезнь**

**Уретрит
и уретральный
синдром**

**Папилломавирусная
инфекция**

Цистит

**Герпесвирусная
инфекция**

Применение Полиоксидония® способствует:

- Более быстрой нормализации общих и местных клинических симптомов
- Ранним положительным изменениям УЗИ параметров
- Купированию болевого синдрома
- Нормализации СОЭ, лейкоцитоза, лейкоцитарной формулы, иммунологических показателей
- Увеличению длительности ремиссии
- Сокращению сроков лечения



ПОЛИОКСИДОНИЙ®

Включен в перечень ЖНВЛС* (Распоряжение правительства РФ от 29 марта 2007г. №376-р)

*Жизненно Необходимые и Важнейшие Лекарственные Средства

Группа Компаний "Петровакс" 117587, г. Москва, ул. Днепропетровская, д. 2

тел./факс: (495) 984-2753/54, e-mail: info@petrovax.ru, www.petrovax.ru

Горячая линия: (495) 410-6634

Лечение в обеих группах больных хроническим простатитом оценивалось по степени выраженности клинических проявлений, лабораторной активности воспалительного процесса (согласно результатам микроскопического исследования отделяемого из уретры и секрета предстательной железы), а также скорости элиминации возбудителя и состоянию иммунитета.

До начала лечения выраженность симптомов, длительность заболевания, лабораторные показатели и состояние иммунного статуса у больных хроническим простатитом в I и II группах практически не отличались.

При анализе субъективной и объективной симптоматики определялась заметная положительная динамика в группе больных, получавших Полиоксидоний в сочетании с антибактериальным препаратом (I группа). После лечения жалобы полностью отсутствовали у 33 (94,3%) больных (таблица 2). У двух пациентов отмечалось уменьшение клинической симптоматики.

При монотерапии антибактериальными препаратами у 6 (17,14%) больных хроническим простатитом в той или иной степени сохранялась субъективная симптоматика. Процент больных хроническим простатитом, не предъявлявших жалоб после лечения антибиотиками, составил 82,86% (29 человек).

Микроскопическое исследование отделяемого из уретры и секрета предстательной железы, бактериологическое исследование отделяемого из уретры и секрета предстательной железы, исследование соскоба из уретры на специфическую флору проводились всем пациентам через 3-4 не-

дели после окончания лечения и через 2-3 месяца после окончания лечения, тем больным, у которых после первого контроля возбудители не были выявлены.

По результатам контрольных обследований были получены следующие итоговые показатели эффективности лечения больных (таблица 3): I группа – возбудителей не обнаружено у 30 (85,71%) из 35 больных, II группа – не обнаружено у 25 (71,43%) из 35 больных.

Таким образом, наибольшая эффективность лечения больных хроническим простатитом была достигнута в I группе при использовании антибиотиков в сочетании с иммуномодулятором Полиоксидоний.

При анализе субъективной и объективной симптоматики установили заметную положительную динамику во всех группах больных, получавших лечение. Обращает на себя внимание выраженная положительная динамика клинической симптоматики в группе больных, получавших Полиоксидоний в сочетании с антибиотиками (I группа). При применении Полиоксидония с антибиотиками удалось добиться полного исчезновения клинической симптоматики у 94,29% больных, тогда как при использовании только антибиотиков (II группа) у 20% больных сохранялись объективные признаки воспаления урогенитального тракта. Отмечается выраженный эффект Полиоксидония на клиническое состояние пациентов, которому сопутствовало устранение этиологического агента – хламидий.

В группе, где антибактериальная терапия сочеталась с Полиоксидонием, отмечена нормализация некоторых показателей иммунной системы, уменьшение разброса параметров иммунной

системы. До лечения повышение числа активированных форм Т-хелперов CD3+HLA-DR+ > 6,5% от общей популяции CD3+ клеток отмечалось у 25 (71,43%) больных уретропростатитом, после лечения – у 20 (57,14%) больных. Уменьшение числа активированных форм HLA-DR+ цитолитических Т-лимфоцитов после лечения отмечено у 34,28% больных. Изменились функциональные показатели фагоцитов крови: фагоцитарный индекс возрос с 6,7 (до лечения) до нормальных показателей у 10 (28,57%) больных; спонтанная хемилюминесценция (имп./мин. на мкл крови) нормализовалась также у 9 (25,71%) больных. Иммунорегуляторный индекс нормализовался у 9 (25,71%) больных. Повышение индекса пролиферации Т-лимфоцитов отмечено у 6 (17,14%) больных, а индекса пролиферации В-лимфоцитов – у 5 (14,29%) больных. Количество больных с повышенным содержанием активированных NK-DR+ клеток снизилось с 26 (74,29%) до 18 (51,43%). Повысилось содержание перфорина в NK-клетках: до лечения нормальное содержание было выявлено у 13 (37,14%) больных, после лечения – у 21 (60%) больного. Другие показатели иммунного статуса находились в тех же пределах, что и до лечения.

Таким образом, при использовании Полиоксидония одновременно с антибактериальными препаратами по возбудителю наносится «двойной удар»: антибиотик или другое химиотерапевтическое средство понижает функциональную активность микроба, а иммуномодулятор повышает функциональную активность фагоцитарных клеток, за счет чего достигается более эффективная элиминация возбудителя из организма. 

Литература

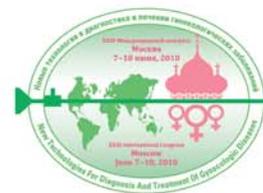
1. Адаскевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем. М.: Медкнига, 1999. С. 327.
2. Горилловский Л.М., Зингеренко М.Б. Хронический простатит // Лечащий врач. 2003; №7: 4-8.
3. Дорофеев С.П., Камалов А.А. Современные взгляды на проблему хронического простатита // РМЖ. 2003; Т. 11, №4: 736-742.
4. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В. и др. Полиоксидоний – иммуномодулятор последнего поколения: итоги 3-летнего клинического применения // Аллергия, астма и клиническая иммунология. 1999; 3: 3-6.
5. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение // Иммунология. 1999; 1: 14-17.
6. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммунодефициты: диагностика и иммунотерапия // Лечащий врач. 1999; 2-3: 63-69.
7. Nickel J. AUA. Annual Meeting. May, 2000. Faculty. P. 738.
8. Nickel J.C. Urologic Clinics of North America. 1999; Vol. 26, №4: 737-751.

www.mediexpo.ru



XXIII Международный конгресс с курсом эндоскопии

Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний



Организаторы:

Министерство здравоохранения и социального развития РФ
ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова»
Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ)
Российская ассоциация гинекологов-эндоскопистов (РАГЭ)
Общество репродуктивной медицины и хирургии (ОРМХ)
Российская ассоциация эндометриоза (РАЭ)
Конгресс-оператор ЗАО «МЕДИ Экспо»

Специализированная выставочная экспозиция

7–10 июня 2010 года

Москва, ул. Ак. Опарина, 4.
ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова»



Тел./Факс: +7 (495) 721 88 66 e-mail: expo@mediexpo.ru

Ю.Г. АЛЯЕВ,
Л.М. РАПОПОРТ,
А.В. ГРОМОВ

ММА им. И.М. Сеченова

Профилактика развития инфекций нижних мочевых путей при малоинвазивных вмешательствах

В настоящее время инфекции мочевых путей (ИМП) относятся к наиболее распространенным инфекционным заболеваниям как в амбулаторной, так и в госпитальной практике (1, 2, 3). В связи с этим возрастает необходимость в назначении короткого и хорошо переносимого курса антибиотика для профилактики развития ИМП после проведенного эндоскопического вмешательства. Это связано с тем, что при возникновении бактериурии и неосложненных ИМП возрастает необходимость в назначении лечения и, возможно, в увеличении длительности госпитализации, что в свою очередь влечет к повышению связанных с этим прямых затрат и снижению качества жизни пациентов.

Применяемая антибактериальная терапия при лечении неосложненных ИМП должна преследовать две основные цели:

1) быстрый и эффективный ответ на терапию и профилактика рецидивов у каждого отдельного пациента;

2) предотвращение развития резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам.

Аналогичные требования предъявляются и к препаратам, используемым для профилактики развития бактериурии и ИМП после трансуретральных манипуляций. В настоящее время в клинической практике появляются новые производные имеющихся классов антибиотиков, которые, тем не менее,

во многих случаях обладают перекрестной резистентностью, являющейся характерной для всех препаратов данного класса. В связи с этим мы должны оптимизировать применение антибактериальных препаратов, имеющихся в нашем распоряжении в настоящее время.

ИМП относятся к самым распространенным инфекционным заболеваниям, которые требуют значительных финансовых затрат. К сожалению, в России отсутствуют адекватные данные о распространенности различных ИМП и их влиянии на качество жизни пациентов. Изучение спектра возбудителей ИМП и их чувствительности к антибактериальным препаратам имеет решающее значение для выработки рекомендаций по эмпирической терапии.

По данным литературы, штаммы кишечной палочки, вызывающие неосложненную ИМП, практически всегда чувствительны к пероральным антибиотикам (5). Однако широкое распространение антибиотикорезистентности заставляет пересмотреть место многих из этих препаратов (применявшихся на протяжении десятилетий) в терапии ИМП. В последние годы отмечается тенденция к значительному повышению устойчивости микрофлоры к фторхинолонам, которая составляет более 5% (6, 7).

В многочисленных исследованиях была показана роль однократной антимикробной терапии в профилактике развития острого цистита после проведения диагностических и хирургических процедур.

Кратковременное профилактическое назначение антибиотиков с момента введения катетера является достаточно эффективным способом предотвращения бактериурии (5). Преимуществом терапии одной дозой является высокая комплаентность лечения, низкая стоимость, меньший риск, снижение вероятности селекции резистентных штаммов. Исследования последних лет показали наибольшую эффективность в этом отношении фосфомицина трометамола не только как препарата широкого спектра действия, но и удобного для пациента однократного перорального приема. При этом авторами было также показано фармакоэкономическое преимущество применения фосфомицина трометамола в этом режиме по сравнению даже с короткими курсами (с 3- и 5-дневными режимами) терапии другими антибиотиками. Однократный прием фосфомицина трометамола до и после проведения операций обеспечивает сохранение концентрации препарата в моче, превышающей МПК для *E. coli*, в течение не менее 80 ч (8).

Таким образом, в настоящее время в клинической практике применяются несколько существующих классов антибиотиков. Во многих случаях эти препараты обладают перекрестной резистентностью, что становится все более актуальным для некоторых групп антибактериальных препаратов. В связи с этим предпочтительно следует отдавать тем химиопрепаратам, резистентность к которым наиболее низка

Таблица 1. Характеристика жалоб больных до проведения малоинвазивных вмешательств

Жалобы	Группа I (группа терапии плацебо), n = 22		Группа II (группа терапии фосфомицина трометамолом), n = 19		Группа III (группа терапии цефтриаксоном), n = 19	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Жалобы отсутствуют	14	63,6	6	31,6	7	36,8
Учащенное мочеиспускание	6	27,3	8	42,1	6	31,6
Резь при мочеиспускании	0	0*	0	0	0	0*
Зуд, жжение в промежности во время мочеиспускания и после него	0	0*	0	0	0	0
Слабость напора струи при мочеиспускании	7	31,8	10	52,6	9	47,4
Лейкоцитурия	2	9,1*	2	10,5	2	10,5*

* Достоверное отличие внутри группы до и после (таблицы 1 и 2) проводимых оперативных вмешательств ($p < 0,05$).

Таблица 2. Характеристика динамики жалоб больных после проведения малоинвазивных вмешательств

Жалобы	Группа I (группа терапии плацебо), n = 22		Группа II (группа терапии фосфомицина трометамолом), n = 19		Группа III (группа терапии цефтриаксоном), n = 19	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Жалобы отсутствуют	4	18,2	7	36,8	7	36,8
Учащенное мочеиспускание	12	54,5 ^{1,2}	4	21,1	3	15,8
Резь при мочеиспускании	10	45,4 ¹	2	10,5 ³	4	21,1
Зуд, жжение в промежности во время мочеиспускания и после него	14	63,6 ^{1,2}	0	0	3	15,8
Слабость напора струи при мочеиспускании	5	22,7	6	31,6	6	31,6
Лейкоцитурия	10	45,4 ¹			4	21,1

¹ Достоверное отличие между группами 1 и 2, $p < 0,05$. ² Достоверное отличие между группами 1 и 3, $p < 0,05$. ³ Достоверное отличие между группами 2 и 3, $p < 0,05$.

Таблица 3. Частота высеивания бактерий в исследуемых группах после малоинвазивных вмешательств

Бактерии	Группа I (группа терапии плацебо), n = 22		Группа II (группа терапии фосфомицина трометамолом), n = 19		Группа III (группа терапии цефтриаксоном), n = 19	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<i>Escherichia coli</i>	7	31,8 ¹	1	5,3	4	21,0
<i>Enterobacter spp.</i>	4	18,2	0	0	1	5,3
<i>Proteus mirabilis</i> и др.	3	13,6	0	0	1	5,3
Отсутствие бактерий	8	36,4 ^{1,2}	18	94,7 ³	13	68,4

¹ Достоверное отличие между группами 1 и 2, $p < 0,05$. ² Достоверное отличие между группами 1 и 3, $p < 0,05$. ³ Достоверное отличие между группами 2 и 3, $p < 0,05$.

в данном регионе. Помимо этого существенную роль в выборе антибактериального препарата играют такие факторы, как частота и длительность приема препаратов, что оказывает непосредственное влияние на комплаентность пациента в отношении проводимой терапии. Что же касается проблемы профилактики ИМП после цистоскопических, хирургических манипуляций (малоинвазивных вмешательств), то наилучшей стратегией в целом является назначение короткого и хорошо переносимого курса антибиотика.

В Урологической клинике ММА им. И.М. Сеченова (Москва) были изучены особенности использования данных о резистентности уропатогенов как критерия выбора

режима антибиотикопрофилактики при малоинвазивных эндоскопических манипуляциях.

Нами была проведена сравнительная характеристика эффективности проведения антибиотикотерапии с целью улучшения результатов лечения при малоинвазивных вмешательствах на нижних мочевых путях фосфомицином трометамолом (терапия дозой 3 г до и после хирургического вмешательства) и цефтриаксоном (терапия дозой 1 г до и после хирургического вмешательства). Полученные результаты оценивались по наличию и выраженности жалоб и клинических проявлений, лабораторной активности воспалительного процесса (согласно результатам общеклинического и биохимического анали-

зов крови, микроскопического исследования мочи, анализа мочи по Нечипоренко, посева мочи).

Клиническая картина в исследуемых группах была характерна для таковой при гиперплазии простаты, стриктуре уретры, состоянии после ТУР гиперплазии простаты и представляла в основном учащенное мочеиспускание (включая ноктурию) и слабость напора струи при мочеиспускании.

Основные жалобы, предъявляемые пациентами в исследуемых группах до проведения оперативных вмешательств, представлены в таблице 1.

После проведенных диагностико-лечебных оперативных вмешательств характеристика жалоб и динамика клинической картины в

исследуемых группах резко поменялась. Как видно из таблиц 1 и 2, в группе терапии плацебо значительно, но недостоверно ($p > 0,05$) увеличилось количество жалоб на учащенное мочеиспускание с 27,3% до 54,5% случаев, появились жалобы на резь (45,4%), а также зуд и жжение в промежности (63,6%) при мочеиспускании, которые отсутствовали до проведения малоинвазивных вмешательств и имели уже достоверные различия ($p < 0,05$). Кроме того, в послеоперационном периоде в данной группе у 10 пациентов (45,4%) развилась лейкоцитурия, что достоверно отличалось от состояния до оперативного вмешательства ($p < 0,05$).

После проведенных диагностиколечебных оперативных вмешательств характеристика жалоб и динамика клинической картины в исследуемых группах резко поменялась. В группе предоперационной профилактической терапии фосфомицином трометамолом динамика клинической картины до и после проведения малоинвазивных хирургических вмешательств существенно не отличалась и соответствовала ожидаемым результатам. В группе профилактики цефтриаксоном, наоборот, достоверно чаще ($p < 0,05$) встречалась резь при мочеиспускании и лейкоцитурия в послеоперационном периоде. Исследуемые группы в дооперационном периоде были сравнимы между собой и достоверно не отличались по каким-либо параметрам.

Таким образом, проведенное нами исследование эффективности профилактического применения фосфомицина трометамола и цефтриаксона в периоперационный период показало необходимость проведения антибиотикотерапии с

целью профилактики развития инфекций нижних отделов мочевых путей.

С целью выявления наиболее часто встречающегося этиологического агента развития послеоперационных инфекций нижних мочевых путей всем пациентам было проведено бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности к антибиотику (таблица 3).

Как видно из таблицы, наиболее часто бактериологическое исследование мочи оказывалось положительным в группе терапии плацебо, при этом отсутствие роста бактерий наблюдалось лишь в 36,4% случаев. В группе профилактики фосфомицина трометамолом положительный рост бактерий наблюдался только у одного пациента (5,3%). Обращает на себя внимание то, что во всех трех группах наиболее часто встречаемым возбудителем являлась *E. coli*. Наименьшая частота высеивания бактерий наблюдалась в группе профилактики фосфомицина трометамолом, где полное отсутствие бактериального роста было у 18 пациентов (94,7%), что достоверно отличалось ($p < 0,05$) от группы I, где отсутствие бактерий составило 36,4% случаев, а также группы профилактики цефтриаксоном, где отсутствие бактериального роста составило 68,4% случаев. Меньшая частота встречаемости роста бактерий при посеве мочи на биологических средах в группе терапии цефтриаксоном по сравнению с таковой в группе I также имела достоверно значимые различия ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности фосфомицина трометамола

с целью профилактики гнойно-воспалительных осложнений при проведении малоинвазивных вмешательств и открытых операций на нижних мочевых путях и органах половой системы.

Проведенное нами исследование эффективности профилактического применения фосфомицина трометамола и цефтриаксона в периоперационный период показало необходимость проведения антибиотикотерапии с целью профилактики развития инфекций нижних отделов мочевых путей. Кроме того, результаты клинических и лабораторных исследований показали, что терапия фосфомицина трометамолом характеризуется в целом большей эффективностью, по сравнению с применением цефтриаксона.

Таким образом, для профилактики ИМП при проведении диагностических и хирургических малоинвазивных процедур обоснованным является применение антибактериальных химиопрепаратов, а препаратом выбора при этом является фосфомицина трометамол. Полученные в ходе проведенных исследований результаты свидетельствовали о наибольшей эффективности среди применяемых препаратов фосфомицина трометамола с точки зрения снижения частоты развития бактериурии и неосложненных ИМП, а также выраженности жалоб и динамики клинической картины.

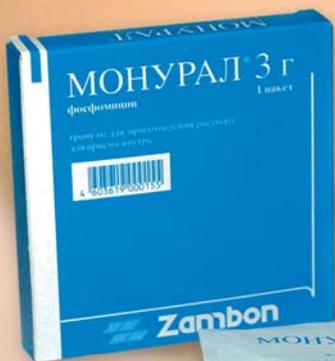
Учитывая высокую микробиологическую активность, клиническую эффективность и низкую частоту нежелательных реакций, фосфомицина трометамол может рассматриваться как препарат выбора при лечении острых циститов и профилактики инфекционных осложнений в предоперационном периоде. 

Литература

1. Абрарова Э.Р. Оптимизация антибактериальной терапии острых циститов. Дис... канд. мед. наук. Смоленск: Смоленская медицинская академия, 2000. 117 с.
2. Лопаткин Н.Л., Деревянко И.И. Неосложненные и осложненные инфекции мочеполовых путей. Принципы антибактериальной терапии // РМЖ. 1997; № 24: 1579-1588.
3. Рафальский В.В., Страчунский Л.С., Коган М.И. и др. Антибактериальная терапия осложненных инфекций мочевыводящих путей у амбулаторных пациентов // Урология. 2004; № 5: 25-31.
4. Страчунский Л.С. Норфлоксацин (нолицин) в лечении инфекций мочевыводящих путей. М.: Волга-Медиа, 2005. Т. 13; №7: 29-32.
5. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO-SENS project // J. Antimicrob. Chemother. 2003; Vol. 51: 69-76.
6. Marchese A., Bozzolascio M., Gualco L., Debbia E., Schito G.C., Schito A.M. Effect of fosfomicin alone and in combination with N-acetylcysteine on *E. coli* biofilms // Int. J. Antimicrob. Agents. 2003; Vol. 22: 95-100.
7. Martinez J.J., Mulvey M.A., Schilling J.D., Pinkner J., Hultgren S.J. Type 1 pilus-mediated bacterial invasion of bladder epithelial cells // Eur. Mol. Biol. Organ. 2000; Vol. 12: 2803-2812.
8. Graninger W. Pivmecillinam-therapy of choice for lower urinary tract infection // Int. J. Antimicrob. Agents. 2003; Vol. 22: 73-78.

МОНУРАЛ®

создан для лечения цистита



Zambon
1908

Представительство АО «Замбон С.П.А.» (Италия)

119002, Москва, Глазовский пер., д. 7, офис 17

Тел. (495) 933-38-30 (32), факс 933-38-31

Е.Н. ГОЛУБЦОВА,
Е.И. ВЕЛИЕВ
РМАПО, Москва

Современные подходы к фармакотерапии гиперактивного мочевого пузыря

Гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП) является широко распространенным заболеванием, одинаково поражающим мужчин и женщин, частота которого увеличивается с возрастом. Распространенность данной нозологии в США и Европе составляет в среднем от 12 до 17%. В возрасте 40-44 лет мужчины и женщины заболевают с частотой 3 и 9% соответственно. В популяции 75 лет и старше – 42 и 31% пациентов мужского и женского пола страдают симптомами ГАМП. По данным National Overactive Bladder Evaluation (NOBLE), ГАМП страдают около 33 млн человек в США старше 18 лет, что значительно ухудшает качество их жизни, снижает работоспособность и социальную активность (1, 2, 3).



ГАМП – это синдром, включающий, по определению International Continence Society, наличие ургентных позывов к мочеиспусканию в сочетании с недержанием мочи или без него, обычно сопровождающийся увеличением количества дневных мочеиспусканий и ноктурией (4).

Этиология и патогенез ГАМП окончательно не изучены, однако ведущей причиной учащенного и ургентного мочеиспускания (основных составляющих симптомокомплекса ГАМП) у большинства больных является гиперактивность детрузора. Последнее проявляется в повышении числа его спонтанных сокращений, увеличении детрузорного давления в фазу накопления и, следовательно, уменьшении эффек-

тивной емкости мочевого пузыря.

Сокращения детрузора (как в норме, так и спонтанные) обусловлены воздействием ацетилхолина на мышечные волокна посредством постганглионарных М-холинорецепторов. Существует 5 основных типов М-холинорецепторов, расположенных в ЦНС, периферических ганглиях, секреторных железах, гладкой мускулатуре, легких. В детрузоре локализованы преимущественно М2- и М3-холинорецепторы. Несмотря на преобладание М2-холинорецепторов (около 80%), за сокращения волокон детрузора ответственны главным образом М3-холинорецепторы (около 20%). Роль М2-холинорецепторов остается до конца не изученной, однако в функциональном отношении они противостоят бета-адренорецепторам, посредством которых осуществляется расслабление детрузора (5).

Симптомы, определяющие клиническую картину ГАМП, имеют множество причин и факторов, основные из которых приведены в таблице.

Несмотря на высокую распространенность ГАМП и доступность терапевтических методик, проблема диагностики и лечения остается нерешенной. Многие пациенты воспринимают симптомы расстройства мочеиспускания как естественные возрастные изменения или полагают, что хирургическое вмешательство – единственно возможный метод лечения. Другие пытаются самостоятельно справиться с заболеванием, используя различные приспособления, чтобы

скрыть подтекание мочи и другие симптомы ГАМП. Кроме того, многие врачи недостаточно осведомлены о последних достижениях в области фармакотерапии гиперактивности или считают, что доступные медикаменты неэффективны или сопряжены с тяжело переносимыми побочными эффектами (6).

Лечение пациентов с ГАМП является комплексным, ступенчатым и включает поведенческую терапию, фармакотерапию, инъекции нейротоксина ботулина типа А в детрузор, нейромодуляцию. Несколько рандомизированных контролируемых клинических исследований показали эффективность упражнений для тренировки мышц тазового дна в уменьшении симптомов ургентного и смешанного недержания мочи в группе пациенток до 75 лет (7). Низкочастотная электростимуляция мочевого пузыря посредством ректальных или вагинальных зондов оказывает ингибирующее влияние на сокращения детрузора, что в сочетании с поведенческой терапией также способствует улучшению клинической картины (8). Доказана эффективность интрадетрузорных инъекций нейротоксина ботулина типа А в уменьшении симптомов ГАМП и улучшении уродинамических показателей (9). В случае тяжелой нейрогенной гиперактивности детрузора у ограниченной группы пациентов возможно применение сакральной нейромодуляции (10). При неэффективности консервативного лечения показано применение хирургических методов, включая нейролизис и аугментаци-

Таблица. Симптомы ГАМП

Состояние	Механизмы	Тактика
Оба пола		
Инфекция мочевых путей	Воспаление с активацией афферентной иннервации	Лечение инфекционного процесса
Нарушение сократимости мочевого пузыря	Снижение функциональной емкости мочевого пузыря	Избегать лекарств, снижающих сократимость мочевого пузыря. Обучение пациентов упражнениям, увеличивающих емкость мочевого пузыря. Интермиттирующая катетеризация у определенной категории больных
Опухоль, конкременты мочевого пузыря, интерстициальный цистит	Инициация гиперактивности детрузора	Обследование с целью исключения указанных состояний
Женщины		
Дефицит эстрогенов	Атрофический вагинит и уретрит могут способствовать развитию симптомов ГАМП	Местное применение эстрогенов
Недостаточность сфинктерного аппарата	Снижение ингибирующего влияния сфинктера на сокращения детрузора.	Местное применение эстрогенов и упражнения для тренировки мышц тазового дна. Периуретральные инъекции и хирургические вмешательства у определенной категории пациенток
Мужчины		
Гиперплазия предстательной железы	Рефлекторная гиперактивность детрузора вследствие инфравезикальной обструкции	После обследования, исключающего рак предстательной железы, – назначение α -блокаторов и/или ингибиторов 5 α -редуктазы. По показаниям – хирургическое вмешательство

онную цистопластику (11, 12).

Исходя из патогенеза ГАМП, к терапии первой линии относится назначение антихолинергических препаратов. Крупномасштабные, мультицентровые, рандомизированные, плацебо-контролируемые исследования показали, что пациенты, получающие М-холиноблокаторы, отмечают значительное уменьшение числа мочеиспусканий, эпизодов ургентности и недержания (13, 14).

Charple C. и соавт. провели мета-анализ используемых в настоящее время М-холинолитиков и оценили эффективность, безопасность и переносимость отдельных препаратов, включая пероральные и трансдермальные формы. Значительное снижение ургентных позывов в течение суток отмечено у пациентов, получавших толтеродин 4 мг/день, в сравнении с группой получавших плацебо. В отношении снижения числа эпизодов недержания мочи доказана клиническая значимость оксibuтина пероральной и трансдермальной форм, солифенацина 5 и 10 мг/день, толтеродина быстрого и медленного высвобождения. Уменьшение частоты мочеиспусканий и увеличение объема выделенной мочи происходило при назначении толтеродина быстрой и медленной форм высво-

бождения, солифенацина 5 и 10 мг/день, трансдермальной формы оксibuтина (14).

При назначении антихолинергических препаратов следует учитывать, в какие сроки от начала лечения происходит улучшение клинической симптоматики. Многочисленные исследования показывают, что регулярный прием М-холиноблокаторов приводит к уменьшению симптомов гиперактивности в течение 1-2 недель лечения, а максимальный эффект достигается к 6-9 неделям. По данным Sussman D. и соавт., более половины пациентов отметили снижение частоты мочеиспусканий, эпизодов ургентности и недержания на 50% и более уже после 5 дней применения толтеродина (15). У пациентов, получавших дарифенацин, улучшение клинической картины наблюдалось через 2 недели приема препарата (16). Следует отметить, что для достижения и поддержания максимального терапевтического эффекта терапия М-холинолитиками должна быть длительной, так как после отмены антихолинергических препаратов нередко развивается рецидив симптомов ГАМП.

Структурного и химический состав лекарственного средства существенно влияют на его фармакокинети-

ку, обуславливая таким образом различные клинические эффекты. Третичные амины подвергаются метаболизму с участием цитохрома P450 и, обладая большей липофильностью, легче абсорбируются из желудочно-кишечного тракта и проникают через гематоэнцефалический барьер, что может вызывать побочные эффекты, связанные с нарушениями в когнитивной сфере. Троспиум, являясь четвертичным гидрофильным амином, метаболизируется практически без участия цитохрома P450. Около 80% этого препарата выводится в неизменном виде с мочой, что объясняет его непосредственный эффект на уротелий мочевого пузыря (17). Период полувыведения ($T_{1/2}$) М-холиноблокаторов колеблется от 2 часов у оксibuтина и толтеродина быстрой формы высвобождения (18) до 45-68 часов у солифенацина (19). При этом фармакологически активный 5-гидроксиметильный метаболит толтеродина обладает $T_{1/2}$ продолжительностью 3-4 часа (20).

Большинство антимускариновых препаратов, оцененных в мета-анализе Charple C. и соавт. (дарифенацин, пропиверин быстрого и медленного высвобождения, солифенацин, толтеродин быстрого

и медленного высвобождения, троспиум), были хорошо переносимы пациентами. Наибольший риск прекращения лечения в связи с неудовлетворительной переносимостью имел оксибутинин быстрой формы высвобождения. Пациенты, получавшие данный препарат в дозе 8,8-15 мг в день, имели на 40% выше частоту отказа от лечения в сравнении с группой принимавших плацебо. При анализе профиля толерантности доказаны преимущества толтеролина обеих форм, оксибутинаина медленного высвобождения. Остальные препараты, кроме оксибутинаина быстрой формы высвобождения, имели приблизительно одинаковую переносимость (14).

Важным показателем антихолинергических препаратов является их селективность в отношении М3-холинорецепторов детрузора мочевого пузыря. Таким образом, М-холиноблокаторы можно разделить по сродству к М3-холинорецепторам на неселективные и М3-селективные. Характерной чертой неселективных препаратов является отсутствие специфичности в отношении мускариновых рецепторов третьего типа детрузора мочевого пузыря и, следовательно, воздействие на М-холинорецепторы других органов, что способствует развитию побочных эффектов. Главное отличие селективных препаратов заключается в их преиму-

щественном взаимодействии с М3-холинорецепторами волокон детрузора, что обуславливает выраженный клинический эффект в уменьшении симптомов гиперактивности и низкую частоту побочных эффектов. Среди наиболее широко используемых в настоящее время антихолинергических препаратов троспиум и пропиверин обладают наименьшей селективностью. Оксибутинин и солифенацин имеют большее сродство к М3-холинорецепторам мочевого пузыря, чем к мускариновым рецепторам второго типа, дарифенацин является М3-селективным. Толтеродин демонстрирует приблизительно одинаковое сродство ко всем типам М-холинорецепторов, но при клинических испытаниях оказывал более избирательное действие по отношению к гладким мышцам мочевого пузыря, чем слюнным железам (21, 22, 23).

Побочные эффекты М-холиноблокаторов определяются локализацией типов мускариновых рецепторов в различных органах, степенью сродства препаратов к ним и фармакокинетическими параметрами. Сухость во рту, запоры, головная боль и нарушения зрения – наиболее частые нежелательные эффекты М-холинолитиков. Исследование Nilvebrant и соавт. показало, что толтеродин обладает в 8 раз меньшим сродством к М-холинорецепторам слюнных желез, что обуславливает значительно более низкую частоту

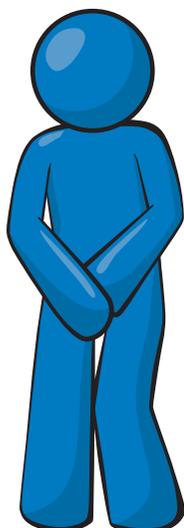
развития такого побочного эффекта, как сухость во рту (24). При приеме плацебо, толтеролина и оксибутинаина возникновение сухости во рту отмечали 15%, 30% и 69% пациентов (25). Оксибутинин быстрого высвобождения чаще вызывает вышеуказанный побочный эффект в сравнении с его медленной и трансдермальной формами, толтеролином, троспиумом и пропиверином. Частота нарушения зрения выше при назначении солифенацина в дозе 10 мг/день, чем толтеролина быстрого высвобождения 4 мг/день. Риск возникновения запоров был ниже в группе пациентов, получавших толтеродин и оксибутинин трансдермальной формы. Также при употреблении толтеролина быстрого высвобождения и оксибутинаина пролонгированной формы в сравнении с другими М-холинолитиками значительно реже возникали диспепсические явления. В целом частота прекращения лечения, обусловленная развитием побочных эффектов, была выше в группе пациентов, получавших оксибутинин быстрого высвобождения (14). Среди редко встречающихся побочных эффектов антимускариновых препаратов следует отметить влияние на сердечно-сосудистую систему, проявляющееся тахикардией и удлинением интервала QT.

Присутствует некоторая озабоченность среди клиницистов относительно того, что антихолинергические препараты, подавляя сокращения волокон детрузора мочевого пузыря, могут таким образом вызывать острую задержку мочи у мужчин с симптомами гиперактивности и сопутствующей инфравезикальной обструкции. Тем не менее 12-недельное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, целью которого была оценка безопасности применения толтеролина медленной формы высвобождения у мужчин старше 40 лет с уродинамическими доказательствами гиперактивности детрузора и инфравезикальной обструкции, показало, что в группе пациентов, получающих данный

Поскольку частота ГАМП увеличивается с возрастом, важно, чтобы фармакотерапия была безопасна для пожилых пациентов. Аффинность антихолинергических препаратов к М1-холинорецепторам, вероятно, является одним из ведущих факторов возникновения расстройств в когнитивной сфере, что следует принимать во внимание при назначении того или иного М-холинолитика. Селективность дарифенацина в отношении М3-холинорецепторов, низкая липофильность троспиума, что уменьшает вероятность его проникновения через гематоэнцефалический барьер, делают возможным их применение у больных пожилого возраста. Следует отметить, что липофильность толтеролина в 30 раз меньше, чем оксибутинаина, поэтому он практически не проникает в ткани головного мозга.



Когда нет сил терпеть...



ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ



Рег. номер: ЛСР-005815/09

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Уротол. 2. Гориловский Л.М., Лажно Д.А. Гиперактивность мочевого пузыря. РМЖ; том 13; №25; 2005: стр. 1691-1694. 3. Лопаткин Н.А., Лоран О.Б. и др. Эффективность толтероидина в лечении гиперактивного мочевого пузыря у женщин. Клиническая фармакология и терапия., 2006; 15(1): 51-54. 4. Сивков А.В., Ромих В.В. Фармакотерапия гиперактивного мочевого пузыря. Consilium medicum. Том 04; №7; 2002: стр. 348-355.

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полным вариантом инструкции.

УРОТОЛ

- Высокая селективность в отношении М-холинорецепторов мочевого пузыря^{1,2}
- Эффективное и быстрое уменьшение симптомов гиперактивного мочевого пузыря^{2,3,4}:
 - частоты мочеиспусканий
 - частоты императивных позывов
 - количества эпизодов недержания мочи
- Увеличение возможности мочевого пузыря накапливать и удерживать мочу^{2,3}
- Хорошая переносимость длительной терапии⁴
- Доступная цена

препарат, отмечено значительное улучшение показателя максимальной цистометрической емкости. При этом увеличение объема остаточной мочи на 33 мл в сравнении с группой принимавших плацебо не рассматривалось как клинически значимое, риск развития острой задержки мочи был невелик и составил 3% в обеих группах (26).

Ряд клинических исследований продемонстрировал, что комбинация антимускариновых препаратов с α -блокаторами эффективна при лечении мужчин с симптомами ГАМП и инфравезикальной обструкции (27, 28). Kaplan S. и соавт. оценили эффективность и безопасность комбинированного применения толтероидина медленного высвобождения и α -блокатора тамсулозина у 879 мужчин, страдающих ГАМП и гиперплазией предстательной железы. После 12-недельного лечения улучшение клинической картины отмечено у 80% пациентов, получавших сочетанную терапию. В группах принимавших только толтероидин медленной формы высвобождения, тамсулозин или плацебо этот показатель составил 65%, 71% и 62% соответственно. Комбинированная терапия показала значительное уменьшение эпизодов недержания и urgenности, числа дневных мочеиспусканий и ноктурии, а также улучшение качества жизни пациентов. Частота острой задержки мочи, потребовавшая катетеризации, при проведении сочетанной терапии была низкой и не

превышала 0,4% в сравнении с 0,5% у принимавших толтероидин и 0% у получавших тамсулозин или плацебо (29).

Поскольку частота ГАМП увеличивается с возрастом, важно, чтобы фармакотерапия была безопасна для пожилых пациентов. При назначении М-холиноблокаторов этой категории больных важно учитывать возможность проникновения препаратов через гематоэнцефалический барьер, влияние на функцию печени и почек, взаимодействие с другими лекарственными средствами (30). В тканях головного мозга представлены все 5 типов М-холинорецепторов. Из них наиболее многочисленны мускариновые рецепторы первого типа, локализующиеся в области гиппокампа и коры, которые играют важную роль в процессах памяти и мышления. Таким образом, аффинность антихолинэргических препаратов к М1-холинорецепторам, вероятно, является одним из ведущих факторов возникновения расстройств в когнитивной сфере, что следует принимать во внимание при назначении того или иного М-холинолитика (31). Селективность дарифенацина в отношении М3-холинорецепторов, низкая липофильность тропиума, что уменьшает вероятность его проникновения через гематоэнцефалический барьер, делают возможным их применение у больных пожилого возраста (32). Следует отметить, что липофильность толтероидина в 30

раз меньше, чем оксибутинина, поэтому он практически не проникает в ткани головного мозга (33, 34).

По данным Sand P. и соавт., которые оценили безопасность и переносимость применения толтероидина медленной формы высвобождения в группах пациенток 64 лет и младше, 65-74 лет, 75 лет и старше, после 12-недельного курса лечения существенной разницы в возникновении побочных эффектов в исследованных возрастных категориях не отмечено (35).

Среди используемых антихолинэргических препаратов при лечении детей с симптомами гиперактивности детрузора наиболее изученными являются толтероидин и оксибутинин. Учитывая, что в настоящее время недостаточно данных о возможности применения новых антимускариновых препаратов у детей, необходимо дальнейшее изучение этого вопроса.

Проблема лечения пациентов, страдающих ГАМП, усугубляется низкой комплаентностью, определяемой как среднее число дней между началом терапии и ее прекращением (36). Следует отметить, что высокая частота прекращения лечения является дополнительным барьером в достижении оптимальных исходов при всех хронических состояниях, требующих долгосрочной последовательной терапии. В отношении ГАМП частота прекращения лечения в течение первого года составляет, по данным разных авторов, от 80% до 90%. Менее половины пациентов (32-44%) продолжают прием препаратов больше 30 дней (37, 38). Тогда как среди лиц, страдающих гипертонической болезнью, около 57% продолжают лечение больше года после назначения антигипертензивной терапии (39). Среди причин прекращения приема препаратов пациенты указывают низкую эффективность лекарств, необходимость их длительного употребления, побочные эффекты. В одном из исследований частота прекращения приема препаратов, обусловленная побочными эффектами, составила 7%, 6% и 21% в группе получавших

Проблема лечения пациентов, страдающих ГАМП, усугубляется низкой комплаентностью. В отношении ГАМП частота прекращения лечения в течение первого года составляет, по данным разных авторов, от 80% до 90%. Менее половины пациентов (32-44%) продолжает прием препаратов больше 30 дней. Среди причин прекращения приема препаратов пациенты указывают низкую эффективность лекарств, необходимость их длительного употребления, побочные эффекты. В одном из исследований частота прекращения приема препаратов, обусловленная побочными эффектами, составила 7%, 6% и 21% в группе получавших плацебо, толтероидин и оксибутинин, соответственно.

плацебо, толтеродин и оксибутирин соответственно. В отношении необходимости снижения дозы вследствие неудовлетворительной переносимости этот показатель составил 4%, 7% и 23% пациентов, принимающих плацебо, толтеродин и оксибутирин (25). По данным различных исследований, стоимость медикаментов не является ведущей причиной для прекращения терапии ГАМП (37).

Выводы

Фармакотерапия в лечении пациентов с ГАМП основана на пони-

жении механизмов, вовлеченных в процесс мочеиспускания. В настоящее время М-холиноблокаторы являются препаратами выбора для лечения больных, страдающих симптомами гиперактивности мочевого пузыря. Антихолинергические препараты подтвердили свою эффективность, доказанную многочисленными клиническими исследованиями. Однако отсутствие специфичности в отношении М-холинорецепторов мочевого пузыря, что обуславливает наличие побочных эффектов, остается наибольшим недостатком этой группы. Увеличение уроселек-

тивности в будущем может снизить частоту нежелательных эффектов в следующем поколении этого класса лекарственных средств. Кроме М-холинолитиков, обсуждаются возможности применения агонистов альфа3-адренорецепторов, ингибиторов фосфодиэстеразы, антагонистов рецепторов нейрокина-1, опиоидов (40). По мере того как знания в этой области расширяются, необходима разработка новых высокоселективных препаратов, что позволит оптимизировать терапию ГАМП и улучшить качество жизни пациентов. 

Литература

- Milsom I., Abrams P., Cardozo L., Roberts R.G., Thuroff J. and Wein A.J. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001; 87: 760.
- Stewart W.F., Van Rooyen J.B., Cundiff G.W., Abrams P., Herzog A.R., Corey R. et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol*. 2003; 20: 327.
- Irwin D.E., Milsom I., Hunskaar S., Reilly K., Kopp Z., Herschorn S. et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006; 50: 1306.
- Abrams P., Cardozo L., Fall M., Griffiths D., Rosier P., Ulmsten U. et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003; 61: 37.
- Eglen R.M., Hedge S.S., Watson N. Muscarinic receptor subtypes and smooth muscle function. *Pharmacol Rev*. 1996; 48 (4): 531-565.
- Wagg A., Majumdar A., Toozs-Hobson P., Patel A.K., Chapple C.R., Hill S. Current and future trends in the management of overactive bladder. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2007; 18 (1): 81-94.
- Burgio K.L., Goode P.S., Locher J.L. et al. Behavioral training with and without biofeedback in treatment of urge incontinence in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2293-9.
- Brubaker L. Electrical stimulation in overactive bladder. *Urology* 2000; 55: Suppl: 17-23, 31-2.
- Reitz A., Stohrer M., Kramer G. et al. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol* 2004; 45: 510-15.
- Hohenfellner M., Dahms S.E., Matzel K., Thuroff J.W. Sacral neuromodulation for treatment of lower urinary tract dysfunction. *BJU Int* 2000; 85, Suppl 3: 10-9, 22-3.
- Maderbasher H. Denervation techniques. *BJU Int* 2000; 85: Suppl 3: 1-6, 8-9.
- Atala A. New methods of bladder augmentation. *BJU Int* 2000; 85: Suppl 3: 24-34, 36.
- Herbison P., Hay-Smith J., Ellis G., More K. Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: systematic review. *BMJ* 2003; 326: 841-4.
- Chapple C., Khullar V., Gabriel Z., Doo-ley J.A. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2005; 48: 5-26.
- Sussman D.O., Kraus S.R., Carlsson M., Guan Z. Onset of efficacy of tolterodine extended-release in patients with overactive bladder. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 777-81.
- Haab F., Stewart L., Dwyer P. Darifenacin, an M3 selective receptor antagonist, is an effective and well-tolerated once daily treatment for overactive bladder. *Eur Urol*. 2004; 45 (4): 420-429.
- Pak R.W., Petrou S.P., Staskin D.R. Trospium chloride: a quaternary amine with unique pharmacologic properties. *Curr Urol rep* 2003; 4: 436-40.
- Ditropan XL (oxybutin chloride). Full Prescribing Information. Ortho-McNeil Pharmaceutical Inc., Raritan, NJ, USA; 2004.
- Vesicare (solifenacin succinate). Full Prescribing Information. Yamanouchi Pharma America, Inc and GlaxoSmithKline, Norman, OK, USA; 2004.
- Detrol (tolterodine tartrate). Full Prescribing Information. Pharmacia Et Upjohn Company, Kalamazoo, MI, USA; 2003.
- Hegde S.S., Mammen M.M., Jasper J.R. Antimuscarinics for the treatment of overactive bladder: current options and emerging therapies. *Curr Opin Invest Drugs* 2004; 5: 40-49.
- Wuest M., Weiss A., Waelbroeck M. et al. Propiverine and metabolites: differences in binding to muscarinic receptors and in functional models of detrusor contraction. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2006; 374: 87-97.
- Brynne N., Stahl M.M.S., Hallen B. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolterodine in man: a new drug for treatment of urinary bladder overactivity. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997; 35: 287-95.
- Nilvebrant L., Andersson K., Gillberg P., Stahl B. Tolterodine – a new bladder-selective antimuscarinic agent. *Eur J Pharmacol* 1997; 327: 195-207.
- Drutz H-P, Appell R.A., Gleason D., Klimberg I., Radomski S. Clinical efficacy and safety of tolterodine compared to oxybutin and placebo in patients with overactive bladder.
- Abrams P., Kaplan S.A., De Koning Gans H.J., Millard R. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in en with bladder outlet obstruction // *J Urol*. 2006; 175: 999-1004.
- Lee J.Y., Kim H.W., Koh J.S., Suh H.J., Chancellor M.B. Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. *BJU Int* 2004; 94: 817-20.
- Athanasopoulos A., Gyftopoulos K., Gian-nitsas K., Fisis J., Perimenis P., Barbalias G. Combination treatment with an alpha-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study // *J Urol* 2003; 169: 2253-6.
- Kaplan S.A., Roehrborn C.G., Rovner E.S., Carlsson M., Bavendam T., Guan Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 2319-28.
- Kay G.G., Granville L.J. Antimuscarinic agents: implications and concerns in the management of overactive bladder in the elderly. *Clin Ther* 2005; 27: 127-38.
- Levey A.L., Kitt C.A., Simonds W.F., Price D.L., Brann M.R. Identification and localization of muscarinic acetylcholine receptor proteins in brain with subtype-specific antibodies. *J Neurosci* 1991; 11: 3218-26.
- Scheife R., Takeda M. Central nervous system safety of anticholinergic drugs for the treatment of overactive bladder.
- Nilvebrant L. The mechanism of action of tolterodine. *Rev Contemp Pharmacother* 2000; 11: 13-27.
- Goodman Gilman A., Rall T.W., Nies A.S., Taylor P. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th ed. New York: Pergamon, 1990.
- Sand P.K., Miklos J., Ritter H., Apell R. A comparison of extended – release oxybutynin and tolterodine for treatment of overactive bladder in women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2004; 15: 243-8.
- Cramer J.A., Roy A., Burrel A. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*. 2008; 11(1): 4-47.
- D'Souza A.O., Smith M.J., Miller L.A., Doyle J., Ariely R. Persistence, adherence, and switch rates among extended-release and immediate-release overactive bladder medications in a regional managed care plan. *J Manag Care Pharm*. 2008; 14 (3): 291-301.
- Shaya F.T., Blume S., Gu A., Zyczynski T., Jumadillova Z. Persistence with overactive bladder pharmacotherapy in a Medicaid population. *Am J Manag Care* 2005; 11 (4 suppl): S 121-S129.
- Mazzaglia G., Mantovani L.G., Sturkenboom M.C. et al. Patterns of persistence and antihypertensive patients in Italy: a retrospective cohort study in primary care // *J Hypertens*. 2005; 23 (11): 2093-2100.
- Andersson K.E., Wein A.J. Pharmacology of the lower urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 581-631.

Ю.Г. АЛЯЕВ,
З.К. ГАДЖИЕВА

ММА им. И.М. Сеченова

М-холиноблокаторы в лечении гиперактивного мочевого пузыря

Гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП) – тяжелое расстройство мочеиспускания, которым страдают не менее 17% населения старше 40 лет, из них 56% – женщины и 44% – мужчины (16). В то же время существуют различия, обусловленные полом, возрастом, этнической принадлежностью.

Как правило, распространенность ГАМП недооценивается, так как подавляющее большинство исследований включает пациентов только с одним из симптомов императивного недержания мочи (14, 16). С возрастом значительно увеличивается число больных с различными расстройствами функции нижних мочевых путей, особенно это относится к ГАМП (рисунок 1) (8, 20).

Некоторые современные данные отображают тот факт, что роль М2-рецепторов может быть более резко выраженной с возрастом. Полагают, что указанные рецепторы могут играть важную роль в возрастзависимом повышении ответа α 1-адренорецепторов в тканях мо-

чeveго пузыря, а облегчение контрактильного ответа, связанного с α 1A-адренорецепторами может быть причиной гиперактивности мочевого пузыря у пожилых людей.

Для клинического проявления гиперактивности детрузора характерны безотлагательные (императивные) позывы на мочеиспускание, поллакиурия, ноктурия и недержание мочи при позыве (или ургентное недержание мочи) (рисунок 2). Возникая в любой период времени и зачастую в неудобном месте, указанные симптомы приносят значительное беспокойство больным.

Недержание мочи, или даже недержание мочи, может быть также следствием нестабильности уретры, обусловленной колебаниями максимального уретрального давления более 15 см водн. ст. Недержание мочи не является обязательным условием для постановки диагноза ГАМП, так как у половины пациентов отмечаются только сенсорные симптомы: частые дневные и ночные мочеиспускания, императивные позывы. Этот вариант симптомокомплекса получил название сухого ГАМП.

Следует иметь в виду, что наличие детрузорной гиперактивности, выявленной при уродинамическом исследовании, не означает, что больной должен страдать недержанием мочи. К примеру, бессимптомная детрузорная гиперактивность регистрируется у 42% здоровых женщин старше 65 лет (20). В случае присоединения императивного недержания мочи принято говорить

о влажном, или мокром, ГАМП (14, 20, 22).

С возрастом исследователи отмечают значительное увеличение доли мокрого ГАМП. В возрасте от 65 до 74 лет ургентное недержание мочи отмечают до 20% женщин. По данным шведского исследования, у пожилых людей 75 лет и старше ургентным недержанием мочи страдают 42% женщин и 35% мужчин (Stenzelius K., Mattiasson A., Hallberg I.R., Westergren A., 2004).

С возрастом частота симптомов возрастает до 30% у лиц старше 65 лет и до 40% после 70 лет. В европейских странах почти 22 млн человек страдают этим тяжелым заболеванием, но лишь 27% из них получают лечение, что свидетельствует о недостаточной оценке проблемы как пациентами, так и медицинскими работниками (20).

Распространенность учащенного мочеиспускания и императивных позывов одинакова среди мужчин и женщин, а императивное недержание мочи чаще встречается у женщин старших возрастных групп. Этиология и патогенез императивных расстройств мочеиспускания, обусловленных гиперактивностью мочевого пузыря, до настоящего времени не ясны. Существует несколько теорий развития данного заболевания. Нервная дегенерация является общим признаком развития нестабильного мочевого пузыря. Возможно, детрузорная гиперактивность обусловлена возрастными изменениями не только в мочевых путях, но и в центральной нервной системе (ЦНС). Очевидно, что различные изменения как в

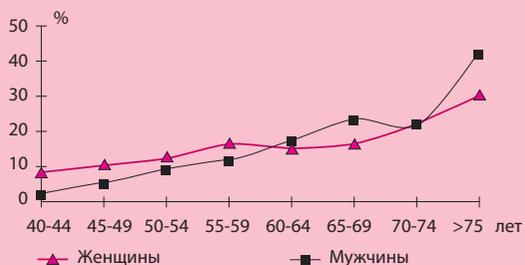


Рисунок 1. Распространенность ГАМП в разных возрастных группах
(Milsom I., Abrams P., Cardozo L. et al., 2001)

периферической нервной системе, так и в ЦНС могут быть причиной гиперактивности детрузора.

Существует мнение, что этиология ГАМП связана с качественными изменениями самой гладкой мускулатуры. В норме в мочевом пузыре гладкомышечные клетки находятся в состоянии спонтанной активности. Во время наполнения, тем не менее, их активность не синхронизирована, потому что каждая из клеток связана лишь с несколькими из своих соседей, и нет особой взаимосвязи между отдельными пучками. Синхронная активация, наблюдаемая во время мочеиспускания, невозможна без густой плотной иннервации, и большое количество гладкомышечных клеток должно быть активировано с помощью нервных импульсов.

Elbadawi A. и соавт. (1997) использовали электронную микроскопию для исследования образцов тканей, полученных в результате биопсии у пожилых пациентов с дисфункцией мочеиспускания, подтвержденной уродинамическим исследованием. Исследователи описали так называемую размыкательную модель, или разобщенный паттерн, выявленный у пациентов с ГАМП. Особенность данной модели состояла в умеренном расширении межклеточных пространств, наличии редких промежуточных связей между клетками, но отличалась избыточным содержанием особых характерных выступающих сочленений и тесным прилеганием клеточных опор. Было высказано предположение, что выступающие сочленения и клеточные границы-опоры осуществляют непосредственное связывание между отдельными гладкомышечными клетками и что они вовлечены в генерацию мышечного сокращения у пациентов с ГАМП. У 5 пациентов, участвующих исходно в этом исследовании со стабильностью детрузора, со временем развилось состояние гиперактивности детрузора. Ультраструктурные исследования новых материалов биопсии показали наличие так называемой размыкательной модели в отличие от предыдущей биопсии, проведенной у тех же пациентов

(Elbadawi A., Hailemariam S., Yalla S.V., Resnick N.M., 1997).

У пожилых мужчин развитие симптомов ГАМП часто сопровождается инфравезикальной обструкцией (ИВО) в результате заболеваний простаты. Около 60% мужчин с ИВО отмечают симптомы ГАМП. Точного объяснения взаимосвязи между инфравезикальной обструкцией и ГАМП пока нет. По данным Wein A.J. (2003), ГАМП встречается у 52-80% мужчин с ИВО вследствие гиперплазии простаты, а у 38% мужчин он продолжает иметь место и после хирургического устранения обструкции.

Существующие исследования указывают на ряд неврологических изменений (Steers W.D., De Groat W.C., 1988, Sibley G.N., 1987) и увеличение α -адренергической активности в результате ишемии детрузора (Perlberg S., Caine M., 1982) вследствие его гипертрофии на фоне ИВО. При гипертрофии детрузора, возникшей в результате обструкции, увеличиваются метаболические потребности в сочетании с уменьшением притока крови, что приводит к аноксии и гибели нейронов (Levin R.H. et al., 1999). Более того, имеются данные о том, что плотность холинергических нервных волокон в детрузоре на 60% меньше в группе больных с ДГПЖ и ИВО по сравнению с группой больных того же возраста и отсутствием ИВО. Авторы считают, что значительное снижение плотности нервных волокон в ответ на ИВО вследствие ДГПЖ может привести к нарушению нейромышечного контроля мочевого пузыря.

Большая роль в развитии императивных нарушений мочеиспускания у женщин в климактерии уделяется дефициту эстрогенов и связанным с ним атрофическим изменениям в уротелии, дистрофическим изменениям в мышце мочевого пузыря (2-4). Возможно, это является причиной сенсорных симптомов, сопровождающих сухой ГАМП (поллакиурии, ноктурии, императивного позыва к мочеиспусканию). 70% женщин связывают их появление с наступлением климактерии (16), что рассматривают как один из основных факторов риска развития ГАМП у женщин. По данным Versi E.



с соавт. (1995), частота стрессового недержания мочи у женщин снижается с увеличением длительности постменопаузы, и одновременно с увеличением возраста нарастает частота детрузорной гиперактивности. Некоторые исследования показали, что отдельные нейроны в спинном мозге содержат эстрогеновые рецепторы и являются мишенями для эстрогенов. Присутствие эстрогеновых рецепторов в нейронах центральных областей головного мозга повышает возможность того, что эндокринные возрастные изменения могут действовать через супраспинальный контроль мочеиспускания.

Развитие гипоксии детрузора и, как следствие ее, метаболических нарушений в его структуре нарушает его сократительную способность. Это позволяет предположить, что ишемия и гипоксия могут лежать в основе повреждения интрамуральных нейронов и приводить к изменению функции гладкой мускулатуры мочевого пузыря у пациентов с гиперактивностью детрузора. Ишемия приводит к апоптозу гладкомышечных клеток, кроме того, к нарушению нервной проводимости. Нервная ткань более чувствительна к ишемии, чем гладкая мускулатура, и некоторые из этих повреждений практически необратимы. Нервная дегенерация является общим признаком развития нестабильного мочевого пузыря. При гипертрофии детрузора, возникшей в результате обструкции, увеличиваются метаболические потребности в сочетании с уменьшением притока крови, что приводит к аноксии и гибели нейронов (Levin R.H., 1999). ➡

Таблица 1. Топическая характеристика М-холинорецепторов в организме человека (BJU may 2000; Vol. 85, Supp. 3: 35)

Подтип М-рецептора	Локализация
M1	Мозг (кора, гиппокамп), железы
M2	Сердце, гл. мышцы
M3	Гл. мышцы, железы (в том числе слюнные)
M4	<i>Basal forebrain, striatum</i>
M5	<i>Substantia nigra</i>

Abrams P. (1985) считает, что гиперактивность детрузора у больных с ДГПЖ является не результатом ИВО, а следствием возрастных изменений в стенке мочевого пузыря. Несмотря на противоречивость данных, следует признать, что как возраст, так и ИВО могут привести к постсинаптической денервации мочевого пузыря. Это обстоятельство еще раз подчеркивает важную роль нервной системы в контроле за накопительной функцией мочевого пузыря.

Роль наследственных факторов изучается, а ряд современных исследований свидетельствует о возможности генетических изменений при наличии ГАМП.

Согласно классической физиологической концепции, функция мочевого пузыря обеспечивается антагонистическим взаимодействием симпатического и парасимпатического отделов нервной системы (14). Симпатический отдел ответственен за расслабление детрузора и сокращение уретрального сфинктера, парасимпатический – за сокращение детрузора и расслабление сфинктера. Активация той

или иной системы определяет состояние нижних мочевых путей. Рецепторы в области окончаний симпатических нервов мочевого пузыря и мочеиспускательного канала в зависимости от физиологических эффектов, возникающих при их стимуляции, разделяются на α - и β -адренорецепторы.

Стимуляция α -адренорецепторов приводит к сокращению гладкомышечных волокон указанных отделов мочевых путей и увеличению уретрального сопротивления. Стимуляция β -адренорецепторов вызывает торможение активности детрузора и его физиологическую адаптацию к поступающему объему мочи. Адренергические ингибиторные нейроны в основном отходят от *n. hypogastricus*, в то время как возбуждающие нервы, как полагают, отходят от тазового нерва и относятся к холинергическому типу. Рецепторы системы парасимпатических (холинергических) нервов равномерно расположены в мышечной стенке мочевого пузыря и почти не встречаются в области его основания и уретры. Стимуляция этих рецепторов вызывает сокращение детрузора.

В настоящее время известно пять молекулярных подтипов мускариновых М-холинорецепторов, и ткани могут содержать разное количество разных подтипов (таблица 1).

Например, гладкая мускулатура мочевого пузыря человека содержит смешанные популяции М2 и М3 подтипов. Особого внимания заслуживают М3-рецепторы, посредством которых осуществляется

передача импульса на сокращение детрузора, и М2-рецепторов, воздействие на которые препятствует расслаблению его гладкой мускулатуры. Основное количество мускариновых рецепторов в мочевом пузыре приходится на М2 подтип (80%). Известно, что М2-рецепторы составляют 4/5 всех мускариновых рецепторов мочевого пузыря.

Стимуляция М3-рецепторов ацетилхолином приводит к гидролизу фосфоинозитола и в конечном счете к аккумуляции внутриклеточного кальция и сокращению гладкой мускулатуры. Активация М2-рецепторов ведет к ингибированию аденилатциклазы и возвращает симпатически-ассоциированное расслабление гладкой мускулатуры мочевого пузыря. В конечном результате это обуславливает наиболее эффективное полное опорожнение мочевого пузыря.

Некоторые современные данные отображают тот факт, что роль М2 мускариновых рецепторов может быть более резко выраженной с возрастом. Преобладание активности холинорецепторов парасимпатического отдела вегетативной нервной системы характеризует уменьшение физиологической емкости мочевого пузыря в фазу наполнения, быстрое нарастание при этом детрузорного давления, а также повышение внутрипузырного и детрузорного давлений в фазу опорожнения с увеличением максимальной объемной скорости потока мочи и сокращением времени мочеиспускания.

О превалировании активности β -адренергических элементов симпатического звена ориентируются по увеличению физиологической емкости мочевого пузыря и снижению при этом максимальных значений внутрипузырного и детрузорного давлений. Наличие некоординированных сокращений детрузора расценивается как свидетельство повышенной активности мускарино-чувствительных холинергических нейроструктур, равномерно расположенных во всем теле детрузора. Известно, что функция нижних мочевых путей осуществляется благодаря тесному антагонистическому взаимодей-

Новым препаратом, с успехом применяемым для лечения ГАМП, является М-холиноблокатор солифенацин (Везикар). Солифенацин – активное вещество препарата Везикар – является специфическим конкурентным ингибитором мускариновых рецепторов (М-холинорецепторов), преимущественно М3 подтипа. При этом солифенацин имеет низкое или не имеет сродства к другим рецепторам и ионным каналам. Для солифенацина характерна низкая частота типичных для антимускариновых средств побочных эффектов (например, сухость во рту), что обусловлено более высокой селективностью препарата к тканям мочевого пузыря. Везикар более селективен в отношении мочевого пузыря, чем толтеродин и оксибутинин.



Отдохни, ургентность не торопит!



Везикар®
солифенацин

Краткая информация по препарату Везикар.

Лекарственная форма: таблетки 5 и 10 мг, покрытые оболочкой.

Каждая таблетка содержит 5 или 10 мг солифенацина сукцината.

Показания: Лечение ургентного (императивного) недержания мочи, учащенного мочеиспускания и ургентных (императивных) позывов к мочеиспусканию, характерных для пациентов с синдромом гиперактивного мочевого пузыря.

Способ применения и дозы: По 5 мг один раз в день внутрь, запивая жидкостью, независимо от времени приема пищи. При необходимости доза может быть увеличена до 10 мг один раз в день.

Противопоказания: задержка мочеиспускания, тяжелые желудочно-кишечные заболевания (включая токсический мегаколон), миастения gravis, закрытоугольная глаукома, повышенная чувствительность к компонентам препарата, проведение гемодиализа, тяжелая печеночная недостаточность, тяжелая почечная недостаточность или умеренная печеночная недостаточность при одновременном лечении сильными ингибиторами СYP3A4, например, кетоконазолом.

Побочное действие: Везикар может вызывать побочные эффекты, связанные с антихолинергическим действием солифенацина, чаще слабой или умеренной выраженности. Частота побочных эффектов зависит от дозы. Наиболее часто отмечаемый побочный эффект Везикара – сухость во рту.

Выраженность сухости во рту обычно была слабой и лишь в редких случаях приводила к прерыванию лечения.

Литература: 1. Vesicare SmPC, Astellas 2005. 2. Haab F.et al. Longterm open-label solifenacin treatment associated with persistence with therapy in patients with overactive bladder syndrome: European Urology 47 (2005) 376–384.

Регистрационное удостоверение №: ЛС-000687 от 15.09.2006

Внимательно прочтите инструкцию по медицинскому применению

ствию адreno- и холинорецепторов симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Поэтому понятно, что при поражении или функциональной недостаточности хотя бы одного вида рецепторов вся эта система гармоничного равновесия непременно нарушается ввиду превалирования действия противоположной группы рецепторов (11).

Согласно современным представлениям в нижнем мочевом тракте обнаружено много рецепторов для различных транмиттеров, включающих такие, как оксид азота и субстанция Р. Различные ко-транмиттеры и нейромодуляторы имеют стимулирующий эффект на гладкую мускулатуру мочевого пузыря, такие как АТФ, субстанция Р, GABA, NPY и различные другие. Возможное наличие различных нейротрансмиттеров и модуляторов в нижнем мочевом тракте много дискутировалось в течение последних двадцати лет.

Связь гиперактивности детрузора с повышением активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы доказана и объясняет лечебный эффект применения блокаторов периферических мускариночувствительных холинорецепторов. На их фоне влияние парасимпатического звена ослабевает, а симпатического возрастает, тем самым снижается внутрипузырное давление, снижаются или подавляются некоординированные сокращения детрузора, увеличивается эффективная емкость мочевого пузыря и улучшается адаптационная функция детрузора (5, 6).

Фармакотерапия – один из самых распространенных методов лечения ГАМП. Согласно рекомендациям это метод выбора. Затем следует поведенческая терапия, физиотерапия и остальные виды лечения.

Медикаментозный метод вызывает интерес прежде всего благодаря своей доступности, возможности длительного применения и индивидуального подбора дозы и режима лечения. Патогенетическая фармакотерапия должна быть ориентирована на возможные механизмы развития ГАМП – миогенный и нейрогенный. Фармакологическое лечение гиперактивности мочевого пузыря представляет собой сложную проблему. Вопросом симптоматического лечения этого состояния занимались и отечественные, и зарубежные ученые.

Для лечения ГАМП наиболее часто применяют антихолинергические препараты, впервые предложенные Langworthy O. (1936), нарушающие проведение импульсов в парасимпатических ганглиях или препятствующие взаимодействию парасимпатического медиатора ацетилхолина с М-холинорецепторами (Diokno A. Lapidés J., 1972). Большинство из этих препаратов вызывают неизбежные нежелательные явления, что обуславливает необходимость поддержания врачом баланса между преимуществами и недостатками препаратов. Антимукариновое действие обычно вызывает сухость во рту, запоры, трудности аккомодации, сонливость. Препараты нельзя назначать пациентам с нарушенным оттоком мочи из мочевого пузыря (обструктивной уropатией), обструкцией кишечника, язвенным колитом, глаукомой или миастенией. В нормальном мочевом пузыре сцепление между пучками мышечных волокон гарантирует, что возникновение диффузной активности не приведет к повышению давления в мочевом пузыре. В нестабильном (гиперактивном) мочевом пузыре эти связи усилены, что приводит к возникновению волны

диффузного возбуждения, императивному позыву и неконтролируемым сокращениям детрузора. Эта гипотеза объясняет эффективность антимукариновых препаратов при ургентном недержании мочи. Если часть ганглиев возбуждается непосредственно сенсорными нервами, то подавление этого эффекта должно привести к устранению как императивных позывов, так и нестабильных сокращений.

Один из самых известных антихолинергических препаратов – атропин, который имеет выраженное системное действие. И хотя некоторые пилотные исследования показали достоверную эффективность и безопасность его внутривезикулярного применения при гиперрефлексии, самый распространенный метод введения в настоящее время – это электрофорез. Отсутствие селективности действия препарата, вне всякого сомнения, становится негативным фактором, так как определяет низкую эффективность его терапевтических доз в отношении симптомов гиперактивности. Препарат в настоящий момент представляет больше исторический интерес, и его практически не применяют в лечении гиперактивности детрузора.

Fowler C. (1996) предложил препарат антихолинергического действия – оксибутинин. Ранее оксибутинин, обладающий антимукариновым, антиспазматическим и местным анестезирующим действием, назывался «золотым стандартом» в лечении ГАМП, хотя не все из вышеперечисленных свойств наблюдаются при использовании терапевтических доз. Необходим индивидуальный подбор дозы, и пациентов предупреждают, что это займет определенный период времени, в течение которого необходимо посещать врача. Оптимальной считают дозу, которая дает нужный эффект при минимальных побочных эффектах. Дозы для приема внутрь составляют от 2,5 мг однократно до 5 мг 4 раза в сутки. Стандартная стартовая доза для взрослых составляет 5 мг 2-3 раза в сутки. У пожилых рациональная стартовая доза составляет 2,5 мг 2-3 раза в сутки. Дозу необходимо

Максимальный эффект после приема Везикара в дозах 5 или 10 мг может быть выявлен через 4 недели, что было показано в двойных слепых рандомизированных клинических испытаниях у мужчин и женщин с синдромом ГАМП. Клинический эффект от приема Везикара наблюдается уже в течение первой недели лечения, а эффективность сохраняется в течение по крайней мере 12 месяцев.

поддерживать в течение 7 суток до корректировки (либо уменьшения, либо увеличения, в зависимости от выраженности клинического эффекта). С целью уменьшения выраженности побочных эффектов дозу оксibuтинина снижают. Malone-Lee J. и соавт. (1992) предложили уменьшить дозу до 5 мг в сутки, Moore K. и соавт. (1990) – до 3 мг, а Bemelmans B.L.H. и соавт. (2002) – до 2,5 мг 3 раза в день.

При невозможности перорального применения оксibuтинина Brendler C. и соавт. (1989), Maderbacher H., Jilg G. и соавт. (1985), Weese D. и соавт. (1993) предложили метод введения 5 мг оксibuтинина непосредственно в мочевой пузырь, растворенного в 30 мл стерильной воды, 2-3 раза в день. Enzelsberger и соавт. (1995) предложили 20 мг оксibuтинина, растворенные в 40 мл воды, вводить в мочевой пузырь в течение 10 дней. При двойном слепом рандомизированном исследовании не было отмечено побочных реакций, и рекомендовано применение внутрипузырного введения оксibuтинина при выраженных побочных эффектах при пероральном введении.

Альтернативный метод применения оксibuтинина в ректальных свечах предложили Wiskind A.K. и соавт. (1994). Был отмечен хороший терапевтический эффект, однако такие побочные эффекты, как сухость во рту и торможение перистальтики, сохранялись.

Толтеродин – первый препарат, целенаправленно разработанный для лечения пациентов с гиперактивностью мочевого пузыря, проявляющейся учащенными императивными позывами на мочеиспускание, императивным недержанием мочи. Данный препарат разработан с использованием комплексного подхода к достижению селективности в отношении мочевого пузыря. Толтеродин – конкурентный антагонист М-холинэргических рецепторов, являющийся смешанным антагонистом М2- и М3-холинэргических рецепторов, локализующихся в мочевом пузыре и слюнных железах, блокирует кальциевые каналы и, таким образом, обладает двойным действием на мочевой пузырь. Препарат отлича-

ется селективностью в отношении мочевого пузыря. Безопасность, эффективность и переносимость толтеродина оценивали в четырех рандомизированных двойных-слепых, параллельных, мультицентровых, 12-недельных исследованиях у больных с гиперактивностью мочевого пузыря (Appell R.A., и соавт., 2001, Drutz H., Appell R.A., 1997, Nilvebrant L. и соавт., 1997). Исследования показали хорошую переносимость препарата, высокую эффективность и выраженную селективность в отношении холинэргических мускариновых рецепторов мочевого пузыря по сравнению с рецепторами слюнных желез в отличие от оксibuтинина (таблица 2).

Селективность толтеродина обеспечивает возможность длительного применения препарата. Более того, по результатам исследований частота побочных эффектов при длительном (до 2 лет) применении толтеродина не увеличивается, а наоборот снижается. Так, частота возникновения сухости во рту через год применения препарата составляет 36%, а уже ко второму году приема препарата снижается до 19% (16). Частота мочеиспусканий через 12 месяцев использования снизилась на 22% а частота эпизодов ургентного недержания мочи – на 58%.

В зарубежной литературе есть данные о применении толтеродина у детей по 1 мг 2 раза в сутки, что привело к снижению частоты мочеиспусканий, уменьшению эпизодов недержания мочи, серьезные побочные явления отсутствовали. В исследовании M. Munding, H. Wessells (2001) установлено, что толтеродин уменьшает количество эпизодов ургентного недержания. У 73% принимавших препарат детей наблюдалось улучшение или излечение. По данным P. Abrams и соавт. (2001), толтеродин значительно снижает максимальную скорость потока мочи, не снижает детрузорное давление при максимальной скорости потока мочи и не вызывает клинически значимого увеличения остаточной мочи у мужчин с ГАМП и ИВО вследствие ДГПЖ. Данный эффект толтеродина несомненно очень важен у столь

Таблица 2. Сравнение аффинности к М-холинэргическим рецепторам (*in vitro*) толтеродина и оксibuтинина

Подтип рецептора	Толтеродин	Оксibuтинин
M1	3,0	2,4
M2	3,8	6,7
M3	3,4	0,67
M4	5,0	2,0
M5	3,4	11,0

многочисленной категории урологических больных.

Еще одна форма толтеродина – капсулы пролонгированного действия по 4 мг, используемые 1 раз в сутки (за исключением пациентов с выраженными нарушениями функции печени и почек – в этом случае применяют капсулы по 2 мг в сутки).

Еще один М-холинэргический блокатор, который используют для лечения ГАМП, – тропсия хлорид. Это парасимпатолитик с периферическим, атропиноподобным действием, а также ганглионарным миотропным действием, подобным папаверину. Тропсия хлорид является конкурентным антагонистом ацетилхолина на рецепторах постсинаптических мембран, блокирует мускариновое действие ацетилхолина и ингибирует ответ, вызванный постганглионарной парасимпатической активацией блуждающего нерва. Имеет высокое сродство к М1- и М3-холинэргическим рецепторам. Тропсия хлорид снижает тонус гладкой мускулатуры мочевого пузыря, оказывает расслабляющее действие на гладкую мускулатуру детрузора мочевого пузыря как за счет антихолинэргического эффекта, так и вследствие прямого миотропного антиспазматического влияния.

Тропсия хлорид – четвертичное аммониевое соединение с антимиускариновым типом действия. Хотя биодоступность тропсия хлорида уступает таковой третичных аминов, это не оказывает влияния на его эффективность, а только определяет необходимость его применения в более высоких дозах. Дозу препарата подбирают индивидуально от 30 до 90 мг в сутки, в зависимости от клинической картины и тяжести заболевания. Концентрация тропсия хлорида при одно-

Таблица 3. Сравнительная характеристика селективности различных М-холиноблокаторов (Vesicare® SmPC, Astellas, 2005)

Антимускариновые препараты	ID30 (95% доверительный интервал)		Селективность по отношению к мочевому пузырю
	Повышение внутрипузырного давления	Секреция слюны	
Солифенацин (Везикар)	0,023 (0,010-0,039)	0,15 (0,11-0,24)	6,5
Толтеродин	0,010 (0,008-0,014)	0,024 (0,016-0,047)	2,4
Оксибутинин	0,027 (0,015-0,045)	0,030 (0,024-0,038)	1,1

Таблица 4. Изменения основных симптомов гиперактивности детрузора на основании 12-недельных исследований фезотеродина (Pfizer labs., 2008)

Параметры	Исследование 1			Исследование 2		
	Плацебо, n = 279	Фезотеродин 4 мг/сут., n = 265	Фезотеродин 8 мг/сут., n = 276	Плацебо, n = 266	Фезотеродин 4 мг/сут., n = 267	Фезотеродин 8 мг/сут., n = 267
Количество эпизодов ургентного недержания мочи за 24 часа						
Базовая линия (исходно)	3,7	3,8	3,7	3,7	3,9	3,9
Изменение от базовой линии	-1,20	-2,06	-2,27	-1,00	-1,77	-2,42
Достоверность по сравнению с плацебо	-	0,001	< 0,001	-	< 0,003	< 0,001
Количество мочеиспусканий за 24 часа						
Базовая линия (исходно)	12,0	11,6	11,9	12,2	12,9	12,0
Изменение от базовой линии	-1,02	-1,74	-1,94	-1,02	-1,86	-1,94
Достоверность по сравнению с плацебо	-	< 0,001	< 0,001	-	0,032	< 0,001
Объем выделенной за одно мочеиспускание мочи (мл)						
Базовая линия (исходно)	150	160	154	159	152	156
Изменение от базовой линии	10	27	33	8	17	33
Достоверность по сравнению с плацебо	-	< 0,001	< 0,001	-	0,150	< 0,001

кратном приеме составляет от 20 до 60 мг, пропорциональна принятой дозе. Троспия хлорид является более гидрофильным относительно третичных соединений оксибутинина и толтеролина, хуже проникает через гематоэнцефалический барьер и реже вызывает побочные эффекты со стороны ЦНС.

При исследовании 75 женщин с недержанием мочи при ГАМП (Fuertes и соавт., 2000) было продемонстрировано не только эффективное воздействие троспия хлорида (суточная доза 40 мг, продолжительное лечение 8 недель) на клинические проявления гиперактивности детрузора и уродинамические показатели, но и улучшение показателей качества жизни пациенток на 35%. При проведении сравнения эффективности троспия хлорида и толтеролина в двойном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с императивными нарушениями мочеиспускания оба препарата показали снижение частоты мочеиспусканий

– на 23% и 28% для толтеролина и троспия хлорида соответственно, увеличение объема мочеиспускания – на 39% и 33% соответственно. Число эпизодов недержания мочи снизилось на 67% и 73% для толтеролина и троспия хлорида соответственно. Выраженность побочных эффектов была одинаковой в обеих подгруппах (12). По данным Д.Ю. Пушкаря и соавт. (2004), на фоне приема троспия хлорида в течение 12 недель отмечено снижение числа мочеиспусканий за сутки на 20%, снижение среднего числа эпизодов недержания мочи до 40%, увеличение объема мочеиспускания на 18,8%.

Новым препаратом, с успехом применяемым для лечения ГАМП, является М-холиноблокатор солифенацин (Везикар). Солифенацин – активное вещество препарата Везикар – является специфическим конкурентным ингибитором мускариновых рецепторов (М-холинорецепторов), преимущественно М3 подтипа. При этом

солифенацин имеет низкое или не имеет сродства к другим рецепторам и ионным каналам. Максимальный эффект после приема Везикара в дозах 5 или 10 мг может быть выявлен через 4 недели, что было показано в двойных слепых рандомизированных клинических испытаниях у мужчин и женщин с синдромом ГАМП. Клинический эффект от приема Везикара наблюдается уже в течение первой недели лечения, а эффективность сохраняется в течение по крайней мере 12 месяцев. Нет необходимости корректировать дозу Везикара в зависимости от возраста пациента. Площадь под кривой концентрация/время (AUC) сходна у пожилых (65-80 лет) и у здоровых молодых людей (менее 55 лет). Время достижения максимальной концентрации несколько ниже, а период полувыведения увеличивается на 20% у пожилых пациентов. Эти различия не являются клинически значимыми.

Начальная доза Везикара составляет 5 мг 1 раз в сутки, при необходимости доза может быть увеличена до 10 мг 1 раз в сутки. Наиболее частый побочный эффект Везикара – сухость во рту (отмечается у 11% пациентов при суточной дозе 5 мг и у 4%, получавших плацебо). Для солифенацина характерна низкая частота типичных для антимускариновых средств побочных эффектов (например, сухость во рту), что обусловлено более высокой селективностью препарата к тканям мочевого пузыря. Везикар более селективен в отношении мочевого пузыря, чем толтеродин и оксибутинин (таблица 3).

Эффективность препарата в дозах 5 мг 10 мг изучена и доказана во многих клинических исследованиях у больных с синдромом ГАМП: отмечено статистически значимое снижение числа мочеиспусканий (включая ночные), эпизодов ургентности, увеличение среднего объема мочеиспусканий. Эффект проявлялся уже в течение 1-й недели лечения, достигая максимальной величины через 4 недели. Эффективность препарата сохраняется в течение длительного применения

(по меньшей мере 12 месяцев).

По данным проведенных исследований, на фоне применения солифенацина в дозе 5 мг и 10 мг в сутки число эпизодов urgency снижается на 49% и 55% соответственно, число эпизодов urgency недержания мочи – на 58% и 62% соответственно, частота мочеиспусканий (на 5 мг в сутки) – на 19%, а объем выделенной мочи увеличивается на 21% (Vesicare® SmPC, Astellas, 2005).

С учетом высокой селективности и хорошей переносимости препарата отмечается его высокая эффективность при длительном (до 60 недель) применении. По результатам исследования, проведенного Naab F. и соавт. (2005), после 60-недельного использования солифенацина в дозировке 5 мг в сутки 62,7% пациентов стали удерживать мочу, у 43,1% снились эпизоды urgency, у 41,8% снизилась частота мочеиспусканий, 23,1% больных избавились от ноктурии. 81% больных, участвующих в исследовании, завершили его до конца, и лишь 4,8% выбыли из-за нежелательных побочных явлений.

Из незарегистрированных пока в России М-холиноблокаторов необходимо отметить дарифенацин и фезотеродин. Дарифенацин является антагонистом М3-рецепторов, но характеризуется более избирательным действием по сравнению с другими анти-

холинергическими препаратами. Пока известно, что в дозе 2,5 мг он не влияет на слюнные железы. При лечении дарифенацином уродинамические параметры улучшаются лишь в случае применения дозы 10 мг в день (24).

Фезотеродин – новый антагонист мускариновых рецепторов, также применяемый в качестве лекарственного препарата для лечения синдрома ГАМП. Эффективность фезотеродина была показана в слепых рандомизированных контролируемых исследованиях в сравнении с плацебо и с толтероидом. Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency) в апреле 2007 года одобрило использование фезотеродина в клинической практике. Рекомендуемая стартовая доза фезотеродина составляет 4 мг в сутки однократно (доза может быть увеличена до 8 мг однократно). Бионакопление активного метаболита фезотеродина составляет 52%. После однократно или многократно принятой *per os* дозы фезотеродина от 4 мг до 28 мг плазменные концентрации активного метаболита пропорциональны принятой дозе. Приблизительно после 5 часов достигаются максимальные плазменные уровни препарата. Накопления препарата в крови не происходит даже при многократно принятой дозе фезотеродина. Результаты

клинических 12-недельных исследований фезотеродина в отношении основных симптомов ГАМП представлены в таблице 4.

Помимо указанной выше селективности в отношении мочевого пузыря, важным свойством Везикара и других селективных М-холинолитиков является удобство приема – 1 раз в сутки, что наряду с высокой безопасностью существенно повышает приверженность к лечению со стороны пациентов. Появление подобных современных лекарственных средств дает надежду на более эффективное, безопасное и удобное лечение больных ГАМП в будущем. Результаты проведенных исследований демонстрируют более значимые показатели эффективности М-холиноблокаторов в комплексе с α -адреноблокаторами у различных групп пациентов, а также препаратами для заместительной гормонотерапии у женщин в климактерии.

Вероятно, в будущем необходимо отходить от принципов монотерапии симптомов комплекса императивных нарушений мочеиспускания, так как реальный путь повышения эффективности лечения этого сложного заболевания мы видим в проведении комплексной терапии, включающей не только различные виды фармакотерапии, но и физические, психологические и другие методы лечения. 

Литература

- Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Гаджиева З.К. Расстройства мочеиспускания. М.: Литтерра, 2006. 208 с.
- Балан В.Е. Урогенитальные расстройства в климактерии (клиника, диагностика, заместительная гормонотерапия). Дис. ... докт. мед. наук. М., 1998.
- Гаджиева З.К. Уродинамические исследования в диагностике и лечении нарушений мочеиспускания. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2009.
- Гаджиева З.К. Нарушения мочеиспускания / Под ред. Ю.Г. Аляева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 176 с.
- Гресь А.А. Консервативные мероприятия – составная часть комплексного лечения неврогенных расстройств мочеиспускания. Материалы III Всесоюзного съезда урологов. Минск, 1984. С. 31-34.
- Державин В.М., Вишневский Е.Л. Нейрогенный мочевой пузырь у детей и его лечение. Материалы III Всесоюзного съезда урологов. Минск, 1984. С. 25-31.
- Кривобородов Г.Г. Диагностика и лечение гиперактивного мочевого пузыря: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2002.
- Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г. Гиперактивный мочевой пузырь. М.: Вече, 2003.
- Пушкарь Д.Ю. Гиперактивный мочевой пузырь. М.: МЕДпресс-информ, 2003.
- Пушкарь Д.Ю., Щавелева О.Б. Медикаментозное лечение императивных расстройств мочеиспускания // Фарматека. 2002; №10: 3-8.
- Хайрлиев Г.З. Изменения мочевого пузыря при дизурии у женщин. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1990.
- Abrams P, Cardozo L., Fall M., Griffiths D., Rosier P, Ulmsten U., van Kerrebroeck P, Victor A., Wein A. The Standardisation of Terminology of Lower Urinary Tract Function: Report from the Standardisation Subcommittee of ICS // Neur Urodyn. 2002; 21: 167-78.
- Abrams P. Detrusor instability and bladder outlet obstruction // Neur Urodyn. 1985; 4: 317.
- Abrams P, Wein A. Overactive bladder (tetter reply) // Urology. 1998; 51: 1062.
- Abrams P, Freeman R.N., Anderstrom C. et al. Efficacy and tolerability of tolteradine vs oxybutinin and placebo in patients with detrusor instability // J. Urol. 1997; Vol. 157: 103.
- Abrams P, Wein A. J. Introduction: Overactive bladder and its treatments // Urology. 2000; Vol. 55 (Suppl 5A): 1-2.
- Andersson K.E. The overactive bladder: Pharmacological basis of drug treatments // Urology. 1997; Vol. 50 (Suppl. 6A): 74-84.
- Hegde S.S., Choppin A., Bonhaus D. et al. Functional role of M2 and M3 muscarinic receptors in the urinary bladder of rats in vitro and in vivo // Br. J. Pharmacol. 1997; 120: 1409-1418.
- Hegde S.S., Eglan R.M. Muscarinic receptor subtypes modulating smooth muscle contractility in the urinary bladder // Life Sci. 1999; 64: 419-428.
- Milsom I., Abrams P., Cardozo L. et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A populationbased prevalence study // BJU Int 2001; 87: 760.
- Rosario D.J., Cutinha P.E., Chapple C.R. The effects of single-dose darifenacin on cystometric parameters and salivary flow in patients with urge incontinence secondary to detrusor instability // Eur Urol. 1996; 30: 240.
- Wein A.J. Diagnosis and treatment of the overactive bladder // Urology. 2003 Nov; 62: 20-7.

К. М. НЮШКО,
Б. Я. АЛЕКСЕЕВ

Московский
научно-исследовательский
онкологический институт
им. П. А. Герцена

Гормональная терапия препаратом Диферелин у больных раком предстательной железы

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у мужчин. Ежегодно в мире регистрируют более 600 тыс. новых случаев РПЖ. Именно с этим связан тот факт, что диагностике и лечению данной патологии в последнее время уделяется все больше внимания как за рубежом, так и в Российской Федерации.

Наиболее высокие показатели заболеваемости РПЖ отмечены в США, Канаде и ряде стран Европы, где он выходит на 1-е место в структуре онкологической патологии. В России заболеваемость РПЖ в последнее время также неуклонно возрастает. Так, в 2007 г. впервые выявлен 19201 новый случай РПЖ. Стандартизованный показатель заболеваемости данной патологией составил 21,9 на 100 тыс. населения.

Несмотря на улучшение методов диагностики РПЖ и внедрение в ряде клиник ПСА-мониторинга, заболеваемость запущенными формами РПЖ в России остается высокой. По данным на 2007 г., РПЖ IV стадии, при котором уже невозможно проведение радикального лечения, верифицирован у 19,7% больных. III стадия РПЖ диагностирована у 37,6% больных, I-II – у 40,3%. Стадия заболевания не была установлена у 2,3% больных (1).

Лечебная тактика у больных РПЖ определяется стадией онкологического процесса. Основными методами терапии больных локализованным и местно распространен-

ным РПЖ являются радикальная простатэктомия (РПЭ), лучевая терапия (ЛТ) и активное наблюдение (отсроченное лечение). Основной проблемой лечения местнораспространенного и лимфогеннодиссеминированного РПЖ (стадии T3a-T3bN0-N1M0) является увеличение вероятности локорегионарного рецидива или появления отдаленных метастазов.

Лимфогеннодиссеминированный РПЖ (N+) сопряжен с высоким риском дальнейшей генерализации процесса после проведенного лечения и требует применения системных подходов к терапии. Целесообразность хирургического лечения местнораспространенных форм РПЖ остается спорной, так как резко повышается вероятность нерадикального вмешательства и, как следствие, снижаются общая и безрецидивная выживаемость больных.

Основной проблемой лучевой терапии местнораспространенного РПЖ является достаточно высокий процент рецидивов или прогрессирования процесса. Общая 5-летняя выживаемость больных местнораспространенным РПЖ после лучевой терапии составляет 56-72%, 10-летняя – 32-42%. Безрецидивная 5-летняя выживаемость – 32-60%, 10-летняя – 26-54%. У 5-26% больных локализованным РПЖ после радикальной простатэктомии (РПЭ) определяется метастатическое поражение тазовых лимфатических узлов (ЛУ) при плановом морфологическом исследовании. Безрецидивная 5-летняя выживаемость данного контингента больных не

превышает 25-30% (2, 3, 4). С учетом данного факта проведены многочисленные исследования, которые показали преимущества комбинированного лечения данной группы пациентов. Ряд исследований продемонстрировал высокую эффективность комбинированного лечения больных РПЖ с использованием дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) в комбинации с гормональной терапией (ГТ) в адъювантном или неоадъювантном режиме (8-11), а также адъювантной ГТ после РПЭ у больных с наличием метастазов в ЛУ (12). В то же время неоадъювантная ГТ перед РПЭ не показала преимуществ в увеличении показателей выживаемости больных.

Основным методом терапии больных гормоночувствительным метастатическим РПЖ является ГТ. Впервые зависимость клеток опухоли предстательной железы от уровня тестостерона в сыворотке крови показал в своем исследовании С. Huggins с соавт. еще в 1941 году. В своих работах С. Huggins с соавт. доказали, что рост и развитие как нормальных, так и злокачественных клеток предстательной железы зависит от концентрации тестостерона сыворотки, а также продемонстрировал эффективность гормонального воздействия у больных РПЖ (5).

Основными методами ГТ являются билатеральная орхэктомия, монотерапия аналогами лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ), монотерапия антиандрогенами, комбинация аналогов ЛГРГ и антиандрогенов – максимальная

(комбинированная) андрогенная блокада (МАБ) и терапия эстрогенами. Эстрогенотерапия в настоящее время практически не применяется в качестве терапии первой линии из-за выраженной кардиоваскулярной и печеночной токсичности эстрогенов (6). Наиболее распространенной в клинической практике в настоящее время является методика андрогендепривационной (кастрационной) ГТ, которая может быть реализована путем хирургической или медикаментозной (аналоги ЛГРГ) кастрации.

В настоящее время синтезировано 4 основных класса веществ, которые по химической структуре можно отнести к агонистам ЛГРГ: трипторелин (Диферелин), гозерелин, бусерелин и леупролид. Все представленные препараты схожи по своему химическому строению и однотипны по вызываемому эффекту действия. Данные препараты просты и удобны в применении, а многочисленные рандомизированные исследования показали их одинаковую эффективность при сравнении с билатеральной орхидэктомией и терапией эстрогенами (7).

Терапия агонистами ЛГРГ, как и любое другое гормональное воздействие, может вызывать ряд побочных эффектов, однако они обратимы и прекращаются при отмене препарата. К ним относятся симптомы, возникающие как следствие андрогенной депривации (приливы, снижение либидо и потенции, гинекомастия и пр.), наблюдающиеся как при выполнении хирургической кастрации, так и терапии эстрогенами. Тем не менее терапия агонистами ЛГРГ оправданна, а в некоторых случаях имеет ряд преимуществ при сравнении с другими видами гормонального воздействия.

ЛГРГ-агонисты вошли в клиническую практику с 1971 г., когда А. Schally с соавт. выделили и описали молекулярную структуру естественного ЛГРГ-гормона, продуцируемого гипоталамусом в организме человека, а позднее синтезировали его. После выявления структуры ЛГРГ были предприняты многочисленные попытки синтезировать сверхактивные аналоги

естественного гормона для применения в малых дозах при лечении заболеваний, вызванных недостатком нативного гормона.

Открытие антигонадаального действия агонистов ГнРГ привело к появлению новых возможностей для достижения медикаментозной кастрации у больных с андрогено- или эстрогенозависимыми злокачественными опухолями. Основным показанием к назначению ЛГРГ-агонистов является генерализованный РПЖ, однако многочисленные работы показали возможность применения ЛГРГ-агонистов и при лечении местнораспространенного процесса в комбинации с лучевым или хирургическим лечением (8-12). Применение аналогов ЛГРГ является альтернативой хирургической кастрации, кроме того, имеет ряд преимуществ, таких как обратимый характер гормонального воздействия и возможность проведения интермиттирующей ГТ, что позволяет существенно снизить выраженность побочных эффектов терапии (13).

Нативный ЛГРГ по химической структуре представляет собой декапептид, состоящий из 10 аминокислотных оснований. В организме человека синтез ЛГРГ осуществляется в гипоталамусе в очень незначительных количествах. В ответ на ЛГРГ в гипофизе вырабатывается лютеинизирующий (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормоны (ФСГ), которые затем выделяются в кровь. При стимуляции ЛГ клеток Лейдига, локализующихся в яичках, синтезируется эндогенный тестостерон. Синтетические ЛГРГ по механизму действия подражают природному ЛГРГ и поэтому называются агонистами, или аналогами, ЛГРГ. Синтетические аналоги ЛГРГ схожи по химической структуре с естественным гормоном, однако искусственное замещение нескольких аминокислотных остатков в молекуле протеина позволило в несколько десятков раз увеличить активность синтетических ЛГРГ-агонистов. В нормальных условиях синтез гипоталамусом ЛГРГ осуществляется циклически. Постоянное воздействие на гипофиз синтетических аналогов ЛГРГ по принципу отрицательной

обратной связи приводит к гипорегуляции и снижению экспрессии рецепторов ЛГРГ, что сопровождается снижением синтеза ЛГ и ФСГ, а впоследствии и тестостерона. При этом следует учитывать, что эффект от применения аналогов ЛГРГ развивается не сразу. В течение первых 2 недель с момента инъекции аналогов ЛГРГ происходит гиперпродукция тестостерона под воздействием больших количеств ЛГ, синтезируемого гипофизом в ответ на стимуляцию препаратом (эффект вспышки). Затем развивается феномен гипорегуляции и через 2-3 недели с момента инъекции концентрация эндогенного тестостерона снижается до кастрационных значений (14).

Одним из наиболее изученных ЛГРГ-агонистов является Диферелин (трипторелин). После первого назначения Диферелина очень большое количество рецепторов к ЛГРГ оказываются занятыми препаратом, что приводит к временному повышению уровня ЛГ в крови и, как следствие, повышенной выработке тестостерона в яичках (эффект вспышки). ЛГ достигает пиковых значений через 2 часа, уровень тестостерона достигает максимума к 7-му дню. После этого, в результате постоянного взаимодействия ЛГРГ с рецепторами, они постепенно исчезают с поверхности питуицитов, этот процесс называется даун-регуляция (гипорегуляция) рецепторов. Если даже синтезируются новые рецепторы, они сразу же связываются с Диферелином. Таким образом, ЛГРГ-агонисты (Диферелин) предотвращают появление новых рецепторов к ЛГРГ и вызывают постепенное снижение уровня ЛГ и тестостерона в крови. Уровень ЛГ начинает снижаться на вторые сутки после инъекции. Концентрация тестостерона снижается до кастрационного уровня к 21-28-му дню. Последующие инъекции Диферелина не вызывают подъем уровня ЛГ или тестостерона в крови. Восстановление исходных концентраций ЛГ и тестостерона происходит не ранее 50 дней после введения Диферелина-депо 3,75 мг (15).

Для лечения РПЖ ЛГРГ-агонисты применяются уже более 30 лет. Со-



гласно рекомендациям Европейской Ассоциации Урологов (EAU), основанных на результатах анализа крупных рандомизированных исследований, основным показанием к назначению ЛГРГ-агонистов является генерализованный РПЖ, однако многие исследователи показали возможность применения ЛГРГ-агонистов (Диферелина) и при лечении местнораспространенного процесса в качестве неоили адъювантной терапии (16-23). В настоящее время ЛГРГ-агонисты (Диферелин) применяются не только как самостоятельные средства гормонального воздействия, но и в комбинации с другими препаратами.

Диферелин хорошо зарекомендовал себя как средство гормонального воздействия при лечении больных метастатическим и местнораспространенным РПЖ. Данный препарат производится во флаконах в виде порошка для приготовления суспензии для внутримышечного введения. В одном флаконе содержится 3,75 мг трипторелина. Диферелин является пролонгированной депо-формой и вводится 1 раз в 4 недели, что предоставляет дополнительное удобство для больных.

В настоящее время проведен ряд исследований, показавших, что Диферелин является одним из наиболее надежных синтетических аналогов ЛГРГ, применяемых при лечении метастатического и местнораспространенного РПЖ. Ряд крупных исследований продемонстрировали равную эффективность аналога ЛГРГ трипторелина у больных РПЖ и хирургической кастрации (билатеральной орхидэк-

томии). Так, на основании результатов анализа многоцентрового рандомизированного исследования, проведенного Botto H. и соавт. (24) и включившего 80 больных местнораспространенным или метастатическим РПЖ, показано, что показатели безрецидивной выживаемости существенно не отличаются в группах больных, получавших ГТ трипторелином и перенесших хирургическую кастрацию. Средняя продолжительность периода наблюдения по результатам проведенного анализа в группе больных, получавших ГТ трипторелином, и в группе орхидэктомии составила $38,8 \pm 26$ мес. и $36,3 \pm 25$ мес. соответственно. Медиана выживаемости без признаков прогрессирования в группе больных, получавших трипторелин, и в группе хирургической кастрации составила $37,5 \pm 9$ мес. и 33 ± 25 мес. соответственно ($p > 0,05$).

При сравнении Диферелина с другими ЛГРГ-агонистами получены сопоставимые результаты эффективности гормональной терапии. Так, в работе Kuhn J.M. с соавт. (25) оценена эффективность трипторелина и леупролида при терапии местнораспространенного и метастатического РПЖ. В исследование включено 67 больных, которые были рандомизированы на две группы – больные в I группе ($n = 33$) получали Диферелин в дозе 3,75 мг один раз в 28 дней внутримышечно, больные II группы ($n = 34$) – леупролид в дозе 3,75 мг раз в 28 дней подкожно. Концентрация ПСА и тестостерона сыворотки определяли за 24 часа до и 72 часа после инъекции препарата. Спустя два

месяца от начала ГТ концентрация тестостерона менее 1 нмоль/л наблюдалась у 77% больных в группе терапии трипторелином и у 48% больных, получавших леупролид ($p = 0,02$). После второй и третьей инъекции препаратов скачка тестостерона и повышение концентрации ПСА отмечено не было ни в одной из групп. Таким образом, на основании полученных в данном исследовании результатов авторы считают, что Диферелин в дозе 3,75 мг является более эффективным при снижении тестостерона, чем леупролид 3,75 мг в течение первых трех месяцев от начала терапии, а эквивалентные дозировки Диферелина 3,75 мг и леупролида 3,75 мг не являются одинаково эффективными.

В другом рандомизированном исследовании (26) с участием 284 больных диссеминированным РПЖ сравнивали монотерапию трипторелином (3,75 мг) с терапией леупролидом (7,5 мг), вводимыми внутримышечно 1 раз в 28 дней. Частота снижения уровня тестостерона сыворотки крови до кастрационных значений ($\leq 1,735$ нмоль/л или ≤ 50 нг/дл) в двух группах была одинакова к 57-му дню (97,7% и 97,1% соответственно). Частота среднего (98,8% и 97,3% соответственно) и кумулятивного (96,2% и 91,2% соответственно) поддержания кастрационного уровня тестостерона между 29 и 253-м днями лечения была также равной между группами. Концентрация ЛГ, уровень ПСА сыворотки крови, интенсивность боли в костях и качество жизни в когортах не различались. Однако 9-месячная выживаемость пациентов, получавших трипторелин, была достоверно выше, чем в группе пациентов, которым назначали леупролид (97,0% и 90,5% соответственно; $p = 0,033$). Переносимость обоих препаратов была удовлетворительной.

В последнее время появились пролонгированные депо-формы трипторелина. Увеличение интервала между инъекциями предоставляет дополнительное удобство как для медицинского персонала, так и пациентов. Кроме того, сокращение частоты медицинских манипуляций

Диферелин (трипторелин) является результативным и безопасным аналогом ЛГРГ, эффективность которого доказана рядом крупных клинических исследований. Полученные на сегодня данные свидетельствуют о его равной эффективности при сравнении с хирургической кастрацией для лечения больных местнораспространенным и метастатическим РПЖ. Диферелин является препаратом пролонгированного действия, удобен в использовании, обладает минимальными побочными эффектами и хорошо переносится больными.





на правах рекламы



Доказанная эффективность длительной терапии пациентов с местнораспространенным и метастатическим раком предстательной железы

ВЫДЕРЖКИ ИЗ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДИФЕРЕЛИН®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

Диферелин® 3,75 мг: П №011452/01 от 23.12.2005;
Диферелин® 11,25 мг: ЛСР-005557/08 от 17.07.2008.

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Диферелин®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:
Трипторелин (Triptorelin)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия 3,75 мг или 11,25 мг.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противоопухолевое средство, гонадотропин-рилизинг гормона аналог.
КОДАТХ: L02AE04

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:

Фармакодинамика:

Трипторелин является синтетическим декапептидом, аналогом природного гонадотропин-рилизинг гормона (высвобождающего гонадотропин). После короткого начального периода стимуляции гонадотропной функции гипофиза трипторелин подавляет секрецию гонадотропина и, соответственно, функцию яичек. Постоянное применение препарата снижает секрецию тестостерона, концентрации которого могут достигать показателей, которые наблюдаются после хирургической кастрации.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

Рак предстательной железы.
Рак предстательной железы с метастазами.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

Повышенная чувствительность к Диферелину® или другим аналогам гонадотропин-рилизинг гормона. Гормоннезависимый рак предстательной железы, состояние после орхидэктомии.

С осторожностью – при остеопорозе.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

Препарат вводят только внутримышечно.

Рак предстательной железы:

Диферелин® вводится в дозе 3,75 мг каждые 4 недели или 11,25 мг каждые 3 месяца длительно.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

- Аллергические реакции, такие как крапивница, сыпь, зуд и очень редко отек Квинке.
- Описаны несколько случаев тошноты, рвоты, увеличение массы тела, артериальной гипертензии, повышенной эмоциональной лабильности, нарушения зрения, болей в месте инъекции и повышения температуры тела, ощущения «приливов».
- Длительное применение аналогов гонадотропин-рилизинг гормона может привести к деминерализации костей и является возможным фактором риска развития остеопороза.
- У мужчин – снижение потенции, опухание и болезненность грудных желез (наблюдаются редко). В начале лечения больные раком предстательной железы могут испытывать временное усиление болей в костях, по-

раженных метастазами (лечение симптоматическое). Отмечаются отдельные случаи непроходимости мочеточников и симптомов, связанных с компрессией метастазами спинного мозга (проходят через 1–2 недели). Также в этот период может наблюдаться временное повышение активности кислой фосфатазы в плазме крови.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:

При температуре не выше +25°C в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ: 2 года.



Ипсен Фарма
Россия, 109147, Москва, ул. Таганская, 19
Тел.: +7 (495) 258 5400. Факс: +7 (495) 258 5401
E-mail: ipsen.moscow@ipsen.com



Диферелин® 3,75 мг
11,25 мг
трипторелин

может оказать позитивное влияние на психологическое состояние больного. В исследовании Teillac P. и соавт. (27) оценена безопасность и эффективность 3-месячной депо-формы Диферелина на протяжении 3 мес. терапии. В исследование включены больные местнораспространенным и метастатическим РПЖ, которых рандомизировали на две группы – 63 пациента получали ГТ 3-месячным депо Диферелина и 68 больных – 28-дневным депо препарата. Основной целью исследования явилась оценка частоты достижения кастрационного уровня тестостерона ($\leq 1,735$ нмоль/л или ≤ 50 нг/дл) в обеих группах больных. Результаты исследования показали, что частота достижения кастрационного уровня тестостерона составила 98% и 96% в группе пациентов, получавших терапию 3-месячным и 28-дневным депо препарата соответственно. Медиана времени до достижения кастрационного уровня тестостерона соста-

вила 18,8 и 18,5 дней соответственно ($p = 0,86$). На 91-й день терапии средний уровень ПСА снизился на 91% и 91,7% от исходного в группах больных, получавших 3-месячную и 28-дневную формы депо Диферелина соответственно ($p = 0,73$). На основании полученных результатов авторы делают вывод о равноценной эффективности ГТ с применением 3-месячного и 28-дневного депо Диферелина.

Таким образом, Диферелин (трипторелин) является результативным и безопасным аналогом ЛГРГ, эффективность которого доказана рядом крупных клинических исследований. Полученные на сегодня данные свидетельствуют о его равной эффективности при сравнении с хирургической кастрацией для лечения больных местнораспространенным и метастатическим РПЖ.

При диссеминированном РПЖ Диферелин эффективен в моноре-

жиме как первая и в ряде случаев вторая линия гормонотерапии, обеспечивающая результаты, сравнимые с таковыми при использовании других аналогов ЛГРГ, двухсторонней орхидэктомии, диэтилстильбэстрола и парентеральных форм эстрогенов.

У больных местнораспространенным РПЖ, перенесших РПЭ или лучевую терапию, Диферелин может быть рекомендован в качестве адьювантной ГТ как в монорежиме, так и в комбинации с другими гормональными препаратами. Медикаментозная кастрация Диферелином может назначаться для оценки гормональной чувствительности опухоли и выбора рациональной тактики лечения больного.

Диферелин является препаратом пролонгированного действия, удобен в использовании, обладает минимальными побочными эффектами и хорошо переносится больными. 

Литература

1. Чиссов В.И., Старинский В.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2007 году. М., 2008. С. 106.
2. Матвеев В.Б. Клиническая онкоурология. М., 2003. С. 525-570.
3. Heidenreich A., Varga Z., Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis // *J Urol*. 2003 Mar; 169(3): 1090.
4. Partin A.W., Kattan M.W., Subong E.N. et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA*. 1997 May 14; 277(18): 1445-51.
5. Huggins C., Hoges C.V. Studies on prostate cancer. The effect of castration. *Cancer Res*. 1941, 385-402.
6. Bayar D.P. Studies on prostate cancer and its treatment. 1977.
7. Kaisary A.V., Tyrrell C.J., Peeling W.B. et al. Comparison of LHRH analogue with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma // *Br J Urol*. 1991 May; 67(5): 502-8.
8. Bolla M., Collette L., Blank L. et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial // *Lancet*. 2002 Jul 13; 360(9327): 103-8.
9. Lawton C.A., Winter K., Murray K. et al. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Mar 15; 49(4): 937-46.
10. Pilepich M.V., Winter K., John M.J. et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Aug 1; 50(5): 1243-52.
11. Pilepich M.V., Winter K., Lawton C.A. et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma – long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Apr 1; 61(5): 1285-90.
12. Messing E.M., Manola J., Yao J. et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy // *Lancet Oncol*. 2006 Jun; 7(6): 472-9.
13. Seruga B., Tannock I.F. Intermittent androgen blockade should be regarded as standard therapy in prostate cancer. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008 Oct; 5(10): 574-6.
14. Labrie F., Belanger A., Dupont A. et al. Science behind total androgen blockade: from gene to combination therapy // *Clin Invest Med*. 1993 Dec; 16(6): 475-92.
15. Tunn U.W., Kurek R., Renneberg H. et al. Intermittent complete androgen blockade in PSA relapse after radical prostatectomy and incidental prostate cancer // *Eur Urol*. 1999; 35 Suppl 1: 27-31.
16. Bolla M., Collette L., Blank L. et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial // *Lancet*. 2002 Jul 13; 360(9327): 103-6.
17. Bolla M., Maingon P., Fournier P. et al. Indications of the association of radiotherapy and hormonal treatment in prostate cancer. *Cancer Radiother*. 2005 Nov; 9(6-7): 394-8. Epub 2005 Oct 11.
18. Bolla M. Does adjuvant androgen suppression after radiotherapy for prostate cancer improve long-term outcomes? // *Nat Clin Pract Urol*. 2005 Nov; 2(11): 536-7.
19. Kaisary A.V., Tyrrell C.J., Peeling W.B. et al. Comparison of LHRH analogue with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma // *Br J Urol*. 1991 May; 67(5): 502-8.
20. Lawton C.A., Winter K., Murray K. et al. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Mar 15; 49(4): 937-46.
21. Messing E.M. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? // *J Urol*. 2003 Nov; 170(5): 1955; author reply 1955-6.
22. Pilepich M.V., Winter K., John M.J. et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Aug 1; 50(5): 1243-52.
23. Pilepich M.V., Winter K., Lawton C.A. et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma – long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Apr 1; 61(5): 1285-90.
24. Botto H., Roupert M., Mathieu F., Richard F. Multicentre randomized trial comparing triptorelin medical castration versus surgical castration in the treatment of locally advanced or metastatic prostate cancer. *Prog Urol*. 2007 Apr; 17(2): 235-9.
25. Kuhn J.M., Abourachid H., Brucher P. et al. Randomized comparison of the clinical and hormonal effects of two GnRH agonists in patients with prostate cancer.
26. Heyns C.F., Simonin M.P., Groscurin P. et al. For the South African Triptorelin Study Group. Comparative efficacy of triptorelin pamoate and leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer. *BJU Int*. 2003 Aug; 92(3): 226-31.
27. Teillac P., Heyns C.F., Kaisary A.V. et al. Pharmacodynamic equivalence of a Decapeptyl 3-month SR formulation with the 28-day SR formulation in patients with advanced prostate cancer. *Horm Res* 2004; 62: 252-258.

II Международный конгресс

НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ



2010

Во время **Конгресса** начнет работу ежегодная сессия по **основным проблемам организации мультимедицинарной реабилитации больных с церебральным инсультом в региональных и первичных сосудистых центрах**, созданных в рамках реализации национальной программы «ЗДОРОВЬЕ» и Федеральной программы по снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний

Основные направления научной программы:

1. Нейрохирургическая тактика при травматическом повреждении позвоночника и спинного мозга в различные периоды течения процесса
2. Травматолого-ортопедическая тактика при лечении и реабилитации больного с ТБСМ и ДЦП
3. Клинические и дополнительные методы оценки реабилитационного потенциала больных с ТБСМ и ДЦП
4. Методы функциональной диагностики в процессе нейрореабилитации больных с ТБСМ и ДЦП
5. Фармакологическая поддержка реабилитационных мероприятий больных с ТБСМ и ДЦП
6. Механизмы лечебного действия реабилитационных средств при ТБСМ и ДЦП
7. Физиотерапия и лечебная физкультура в системе реабилитационных мероприятий больных с ТБСМ и ДЦП
8. Психологическая коррекция в системе комплексных реабилитационных мероприятий при ТБСМ и ДЦП
9. Функциональная состоятельность и качество жизни больного с ТБСМ и ДЦП
10. Особенности ухода за пациентами с ТБСМ и ДЦП
11. Социальная и профессиональная реабилитация больных с ТБСМ и ДЦП
12. Ассистивная терапия в системе реабилитационных мероприятий больных с ДЦП и ТБСМ
13. Урологическая тактика ведения пациентов с травматическим повреждением спинного мозга

Информация о II Международном конгрессе

НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ - 2010

размещена на сайтах:

www.nabi.ru

www.sportmed.ru

1 - 2 июня 2010 года
Здание Правительства Москвы
ул. Новый Арбат, д. 36

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА

ВЕСТНИК
СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ

ЭФФЕКТИВНАЯ
Фармакотерапия
в неврологии и психиатрии

РОССИЙСКОЕ ИЗДАНИЕ
Stroke

ТЕХНИЧЕСКИЙ
ОРГАНИЗАТОР КОНГРЕССА

ООО «ДИАЛОГ»
т/ф (495) 631-73-83
dialog2008@inbox.ru
tv_press@inbox.ru

В.Е. ОХРИЦ

победитель Конкурса молодых ученых IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Рациональная фармакотерапия в урологии 2010»

Кафедра урологии и хирургической андрологии РМАПО

Оптимизация лечения пациенток с рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей

Рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей (РИНМП) у женщин относятся к наиболее распространенным заболеваниям в урологической практике. РИНМП очень негативно влияют на качество жизни пациенток, приводя к социальной и сексуальной дезадаптации.

Помимо известных бактериальных уропатогенов в последние годы возросла роль урогенитальной инфекции в этиологии уретритов, циститов у женщин. Показано, что под воздействием урогенитальной инфекции происходит повреждение защитного гликозаминогликанового слоя уротелия, метаплазия уротелия, стойкие изменения в подслизистом слое.

Однако единый подход к диагностике и лечению этих заболеваний в настоящее время отсутствует. Нередко пациентки в течение многих лет не получают адекватного лечения, проходя множество неэффе-

тивных курсов уроантисептиков, антибактериальных препаратов, внутрипузырной терапии.

Целью приведенной работы явилось комплексное обследование пациенток с РИНМП, изучение морфологических изменений в слизистой мочевого пузыря у женщин со стойкой дизурией и разработка патофизиологически обоснованной внутрипузырной терапии РИНМП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период 2003-2008 гг. проведено комплексное обследование 180 пациенток с РИНМП в возрасте 16-48 лет. У всех пациенток изучались жалобы и анамнез, исследовался общий анализ мочи, посев мочи с чувствительностью к антибактериальным препаратам и бактериофагам. Для оценки жалоб пациенток, влияния заболевания на качество жизни использовался опросник «Pelvic Pain and Urgency / Frequency Patient Symptom Score», разработанный L. Parsons. Этот же опросник

применялся для оценки эффективности терапии.

Для диагностики инфекций, передающихся половым путем (ИППП), проводилось исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в двух биотопах: цервикальном канале и уретре. Проводилась диагностика следующих инфекций *Chlamidia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium*, *T. vaginalis*, *Herpes simplex I, II*, *Papillomavirus* высокого онкогенного риска. Всем пациенткам производился влагалищный осмотр и тест O'Donnel. 140 пациенткам с длительностью заболевания более 2 лет произведена цистоскопия с щипковой биопсией. При морфологическом исследовании оценивалась структура уротелия и степень диспластических изменений в нем; состояние подслизистого слоя. В ряде случаев оценивалась структура гликозаминогликанового слоя.

При выявлении роста флоры в посевах мочи назначалась антибактериальная терапия или бактериофаги с учетом чувствительности. При обнаружении возбудителей урогенитальных инфекций назначалась антибактериальная терапия с активностью в отношении внутриклеточных патогенов.

Пациенткам с наличием выраженного воспаления в подслизистой основе, плоскоклеточной метаплазией в треугольнике Льетто и деструкцией гликозаминогликанового слоя (90 пациенток) назначали внутрипузырное лечение. Применяли следующую схему внутрипузырной терапии: 2-3 раза в неделю

Высокая частота обнаружения вагинализации уретры свидетельствует о значении этой аномалии в патогенезе рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей. Анамнестические данные о перенесенных урогенитальных инфекциях и низкая их выявляемость при текущем обследовании подтверждают мнение исследователей о том, что возбудители урогенитальных инфекций вызывают стойкие «постинфекционные» изменения – деструкцию гликозаминогликанового слоя уротелия, его метаплазию. Даже после курса специфической антибактериальной терапии и нормализации анализов сохраняется выраженная дизурия из-за повышенной проницаемости уротелия для компонентов мочи.

проводили инстилляцию раствора гепарина (25000 Ед на одну процедуру) в сочетании с местным анестетиком (лидокаин 2% 2,0 мл); общий объем раствора доводился до 20 мл добавлением физиологического раствора. Длительность терапии определялась индивидуально и составила 1-3 месяца. Перед первыми 10 инстилляциями за 1 час профилактически назначали Фурамаг или фосфомицин трометамол. В последующем на весь курс инстилляций назначали прием Канефрона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наиболее частыми жалобами пациенток являлись чувство дискомфорта в уретре, поллакиурия, боль при мочеиспускании, цистит после полового акта. Поллакиурия до 11-14 раз в сутки и urgency вне периода обострения отмечалась у 31,6% пациенток. Urgency и учащенное мочеиспускание после полового акта развивались у 88% пациенток. Длительность заболевания составила от 6 месяцев до 24 лет. У 70% пациенток при влагалищном осмотре определялась вагинализация уретры. У 18% пациенток при обследовании в клинике обнаружена лейкоцитурия. Бактериальный рост в посевах мочи обнаружен у 21% пациенток.

В анамнезе у 91% пациенток обнаруживались возбудители урогенитальных инфекций в цервикальном канале. На момент обследования в клинике возбудители урогенитальных инфекций обнаружены у 15% пациенток. У 70% пациенток, которым была выполнена цистоскопия, была обнаружена лейкоплакия с расположением в шейке мочевого пузыря и треугольнике Лъето, у 3% пациенток в шейке мочевого пузыря были обнаружены псевдополипы, у 2% пациенток при цистоскопии были обнаружены признаки интерстициального цистита. Производилась щипковая биопсия. При морфологическом исследовании у 95% пациенток обнаруживалась плоскоклеточная метаплазия эпителия, у некоторых пациенток с явлениями очагового акантоза и паракератоза. У 4% пациенток, которым

произведена биопсия, были обнаружены гнезда фон Брунна, а у 1% пациенток – уротелий нормального строения. У 90% пациенток в подслизистом слое был обнаружен отек, лимфоцитарная инфильтрация, фиброз и ангиоматоз разной степени выраженности. В зоне лейкоплакии наблюдалась деструкция защитного гликозаминогликанового слоя.

На фоне внутрипузырной терапии происходило восстановление гликозаминогликанового слоя, что значительно уменьшает бактериальную адгезию, патологическую проницаемость уротелия, дизурию и частоту рецидивов циститов. Терапия оказалась эффективной у 89% пациенток. Прекратилось учащенное мочеиспускание, urgency позывы, у пациенток с частыми обострениями цистита значительно уменьшилась частота рецидивов. Уменьшилась выраженность или прекратилась диспареуния. Отмечена хорошая переносимость лечения. Лишь у 5 пациенток на фоне инстилляций наблюдались эпизоды обострения хронического цистита, что потребовало временного прекращения лечения. Ни у одной пациентки не зарегистрировано системного влияния гепарина и лидокаина.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Высокая частота обнаружения вагинализации уретры свидетельствует о значении этой аномалии в патогенезе РИНМП. Анамнестические данные о перенесенных урогенитальных инфекциях и низкая их выявляемость при текущем обследовании подтверждают мнение исследователей о том, что возбудители урогенитальных инфекций вызывают стойкие «постинфекционные» изменения – деструкцию гликозаминогликанового слоя уротелия, его метаплазию. Даже после курса специфической антибактериальной терапии и нормализации анализов сохраняется выраженная дизурия из-за повышенной проницаемости уротелия для компонентов мочи.

В отличие от плоскоклеточной метаплазии вагинального типа, встречающейся в треугольнике мочевого пузыря у женщин репродуктивного возраста в норме, лейкоплакия у женщин со стойкой дизурией сопровождается выраженными изменениями в строении – лимфогистиоцитарной инфильтрацией, отеком, фиброзом, ангиоматозом. Вероятно, это требует изменения подходов к лечению этой категории пациенток.

Необходима комплексная терапия с использованием препаратов,

Необходима комплексная терапия с использованием препаратов, направленных на восстановление муцинового слоя, средств для улучшения микроциркуляции, а также антибактериальных препаратов, создающих высокую тканевую концентрацию. Внутрипузырная терапия с использованием препаратов для восстановления гликозаминогликанового слоя (гепарина, местного анестетика – лидокаина) эффективна у 89% пациенток с рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей.

направленных на восстановление муцинового слоя, средств для улучшения микроциркуляции, а также антибактериальных препаратов, создающих высокую тканевую концентрацию. По показаниям после курса консервативной терапии необходимо проводить оперативную коррекцию аномалий расположения наружного отверстия уретры.

ВЫВОДЫ

Внутрипузырная терапия с использованием препаратов для восстановления гликозаминогликанового слоя (гепарина; местного анестетика – лидокаина) эффективна у 89% пациенток с РИНМП. Вышеописанная схема внутрипузырной терапии хорошо переносится и может быть рекомендована для широкого применения в урологической практике. 

IV ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «РАЦИОНАЛЬНАЯ

11-12 февраля 2010 года в Центральном Доме ученых РАН (Москва, ул. Пречистенка, д. 16) состоялась IV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Рациональная фармакотерапия в урологии». Организаторами конференции выступили Министерство здравоохранения и социального развития РФ, Российское общество урологов и ФГУ «НИИ урологии Росмедтехнологий». В работе конференции принял участие 581 делегат из 40 городов России и 5 стран СНГ (Украина, Беларусь, Казахстан, Туркменистан, Узбекистан). В выставочной экспозиции участвовали 25 отечественных и иностранных фармацевтических фирм. При регистрации все делегаты конференции бесплатно получали книгу с материалами конференции и тезисами, а также информационные материалы по лекарственным препаратам.



миотерапии, и профессора Флорина Вагенлехнера, а также подчеркнул значимость данной конференции в свете растущей антибиотикорезистентности возбудителей мочевой инфекции.

В первый день конференции обсуждались вопросы на тему «Антибиотикорезистентность: значение для клинической урологической практики». С докладом «Оптимальное управление инфекцией мочевых путей в условиях растущей антибиотикорезистентности» выступил профессор **Курт Набер**, с докладом «Механизмы резистентности возбудителей, значение для клинической практики» выступил **Михаил Владимирович Эйдельштейн**, профессор НИИ антимикробной химиотерапии (Смоленск). **Сергей Кенсаринович Зырянов**, профессор кафедры клинической фармакологии РГМУ, представил доклад «Клинико-экономическая значимость бактериальной резистентности», а профессор микробиолог **Виктор Вениаминович Тец** (Санкт-Петербург) прочитал доклад на тему «Бактериальные биопленки и антимикробная терапия». Также выступили: профессор **Роман Сергеевич Козлов**, директор НИИ антимикробной химиотерапии (Смоленск) – «Особенности выбора антимикробных препаратов в урологии в современных условиях в России: влияние резистентности» и д.м.н. **Тамара Сергеевна Перепанова**, заведующая отделом

инфекционно-воспалительных урологических заболеваний НИИ урологии – «Принципы антибактериальной терапии и профилактики перед урологическими операциями».

В своих презентациях все докладчики отметили тревожащий рост резистентности у ведущих возбудителей мочевой инфекции, отсутствие разработки в мире новых антимикробных препаратов против грамотрицательных возбудителей, бесконтрольное применение антибиотиков в животноводстве и сельском хозяйстве. Обсуждались различные механизмы резистентности у микроорганизмов, возможности борьбы с резистентностью путем применения новых антибиотиков (карбапенемы – эртапенем, дорипенем), используя комбинации антибиотиков с разным механизмом действия, а также разные режимы дозирования (применять концентрации фторхинолонов, превышающих «концентрацию, предотвращающую мутации»). В настоящее время нет «сильных» и «слабых» антибиотиков, необходимо знание механизмов резистентности для грамотной интерпретации данных бактериологических исследований и назначения рациональной антибиотикотерапии. Беспокоит распространенность бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) – фактора резистентности, обуславливающего отсутствие эффекта от применения пеницил-



О.И. Аполихин, профессор,
директор ФГУ «НИИ урологии Росмедтехнологий»

При открытии конференции делегаты приветствовали Президиум в составе директора ФГУ «НИИ урологии Росмедтехнологий», профессора О.И. Аполихина, ректора Саратовского государственного медицинского университета, члена-корреспондента РАМН, профессора П.В. Глыбочко и д.м.н. Т.С. Перепановой.

С приветственным словом выступил профессор **О.И. Аполихин**, который представил иностранных гостей из Германии – профессора Курта Набера, пост-Президента Международного общества по хи-

С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В УРОЛОГИИ 2010»

линов, цефалоспоринов (в т.ч. III-IV поколений) и монобактамов. Производители БЛРС демонстрируют снижение чувствительности к фторхинолонам, триметоприму/сульфаметоксазолу, амоксициллину/клавуланату.

В настоящее время в России распространенность БЛРС составляет от 52% до 71%, что в разы больше, чем в Европе. Показана важность определения БЛРС у клинических штаммов возбудителей, так как, например, повышение риска летального исхода в 4,5 раза выше при инфицировании БЛРС *K. pneumoniae*.

Большинство хронических инфекционно-воспалительных заболеваний обусловлено тем, что микроорганизмы живут в биопленках (биофильм – скопление микроорганизмов и их внеклеточных продуктов, формирующих структурное сообщество на поверхности ткани, камнях или медицинских приспособлениях). С биопленками в урологии связаны «катетер-ассоциированные инфекции», хроническая инфекция мочевых путей, хронический бактериальный простатит, рецидивирующий цистит, инфекционные камни и др. Проникновение антибиотиков внутрь биопленки затруднено, происходит замедление проникновения и выброс антибиотика из биопленки. Необходимо изучение самой структуры биопленок и путей воздействия на нее.

Показано фармакоэкономическое значение резистентности возбудителей. Так, например, в Турции 43% всех назначенных антибактериальных препаратов (АБП) были выбраны неправильно, в связи с чем ежедневные затраты госпиталя возросли на 996 долл., а в Нидерландах 37,4% всех назначений АБП не соответствовали рекомендациям. В России соответствие стартовой антибактериальной терапии национальным и международным рекомендациям по лечению сепсиса не превышало 50%, а при нозокомиальном сепсисе – 28,6% (в

Тюмени – 22,2%, Барнауле – 49,1%, Краснодаре – 50%, Уфе – 8,1%, Екатеринбурге – 33,2%, Перми – 2,6%).

На заседании, посвященном роли простатита в генезе рака простаты, с докладами выступили профессор **Флорин Вагенлехнер** (Германия), профессор **Ю.В. Кудрявцев** (НИИ урологии) и профессор **О.И. Аполихин** (НИИ урологии). Показано, что инфекционные/неинфекционные раздражающие факторы приводят к хронической травме тканей. Повторяющаяся травма приводит к хроническому воспалительному ответу и выбросу сигнальных веществ (пептидов, цитокинов и т.п.), маст-клеток и лейкоцитов, далее – выброс свободных радикалов – повреждение ДНК, белков, РНК, липидов – мутации онкогенов; модификация протеинов и рак простаты.

Патоморфологическая цепочка: от пролиферативной воспалительной атрофии клеток к простатической интраэпителиальной неоплазии и раку простаты. Показана роль клеточных онкогенов, кодирующих синтез онкобелков (онкопротеинов) в передаче сигнала от клеточной мембраны к различным генам клеток. Следовательно, факторы роста и другие цитокины могут взаимодействовать с онкобелками. Эпидермальный (EGF) и опухолевый (TGF- α) факторы роста связываются с одним и тем же поверхностным клеточным рецептором. TGF- α продуцируется преимущественно опухолевыми клетками, но также и быстро растущими эпителиальными клетками. Действие пептидов накладывается друг на друга, и они принимают участие в регуляции клеточной дифференцировки и регенерации тканей.

Также отмечена роль внутриклеточной инфекции в длительно сохраняющейся трансформации иммунокомпетентной системы: воспалительный инфильтрат отличается высокой степенью агрессивности, отражает снижение стимуляции репаративных возможностей. Дисрегенераторные (гиперпластические,



Курт Набер, профессор, пост-Президент
Международного общества по химиотерапии



Флорин Вагенлехнер (Германия)

диспластические и метапластические) процессы, развивающиеся в ткани предстательной железы при хроническом простатите, являются следствием трансформации иммунокомпетентной системы. Степень выраженности дисрегенераторных процессов является объективным показателем того, насколько дале-





Ю.В. Кудрявцев, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией патологической анатомии НИИ урологии

ко зашло развитие предраковых процессов, т.е. степень озлокачествления.

На последнем заседании в первый день конференции обсуждались вопросы уретрита, роли инфекций, передаваемых половым путем, в его генезе. С докладами выступили д.м.н. **Тамара Сергеевна Перепанова** и профессор **Нина Михайловна Герасимова** (Уральский НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии). Показано этиологическое значение микоплазм в развитии уретрита у мужчин, в частности *Mycoplasma genitalium*. Приведены до-

казательства в пользу выбора конкретных антибактериальных препаратов, в частности джозамицина и доксицилина моногидрата.

Во второй день конференции состоялись различные заседания, посвященные современному состоянию урогенитального туберкулеза в России (проф. **Е.В. Кульчавеня**, Новосибирск), бактериофаготерапии мочевой инфекции (**Т.С. Перепанова**), обсуждению вопросов медикаментозной терапии больных ДГПЖ (проф. **А.В. Гудков**, проф. **Л.М. Раппопорт**) и терапии ИМП у беременных (проф. **А.П. Никонов**), современному состоянию вопроса лечения эректильной дисфункции ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа (проф. **С.Ю. Калинин**), а также обсуждению различных аспектов диагностики и лечения хронического простатита (проф. **К.Л. Локшин**, **Х.С. Ибишев**, **Е.А. Ефремов**).

Большой интерес вызвал клинический разбор больных с интерактивным голосованием, который провела **Т.С. Перепанова**. Были разобраны истории болезней пациентов с рецидивирующим циститом, мочекаменной болезнью, множественными камнями почек и хронической инфекцией мочевых

путей. Также обсужден вопрос антимикробной профилактики перед эндоскопическими операциями. Делегаты конференции активно участвовали в разборах, врачи, давшие лучшие ответы, получили призы.

Проведено заседание по вопросам организации урологической помощи населению г. Москвы. Обсуждались вопросы комбинированного лечения камней мочеточников в амбулаторных условиях (**А.А. Сердюк**), организации полифокальной биопсии предстательной железы в амбулаторных условиях (**А.А. Марков**), а также организация помощи больным андрологического профиля в амбулаторных условиях (**Е.С. Дендеберов**).

На последнем заседании конференции был проведен **конкурс молодых ученых**. К конкурсу были допущены 10 работ из разных городов России – Москвы, Кемерово, Казани, Барнаула, Екатеринбург и Омска. Всем конкурсантам предоставили время для презентации основных положений работ. Темы работ молодых ученых отличались разнообразием и были посвящены: 1) мониторингу больных с андрогенодефицитом (**К.К. Антонов**, Кемерово);



В выставочной экспозиции участвовало 25 отечественных и зарубежных фармацевтических компаний

- 2) подготовке пациентов с ДГПЖ аналогами ЛГРГ перед операциями (**В.О. Бушуев**, ММА им. И.М. Сеченова);
- 3) медикаментозному лечению больных ДГПЖ (**Н.А. Ноздрачев**, Барнаул);
- 4) антимикробной профилактике при малоинвазивных вмешательствах (**А.В. Громов**, ММА им. И.М. Сеченова);
- 5) медикаментозной терапии в раннем послеоперационном периоде после ТУРП (**П.Н. Давыдкин**, Екатеринбург);
- 6) выбору антимикробного препарата при лечении больных с катетерами и стентами (**Д.Н. Дорончук**, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского);
- 7) оптимизации лечения пациентов с рецидивирующими инфекциями мочевых путей (**В.Е. Охриц**, РМАПО);
- 8) патогенетическому обоснованию применения фуросемида в диагностике и лечении различных форм первичного мегауретера у детей (**З.Р. Сабирзянова**, Московский НИИ педиатрии и детской хирургии);
- 9) роли дистанционной ударно-волновой литотрипсии в лечении больных МКБ (**А.М. Смерницкий**, Омск);



10) тактике лечения женщин с рецидивирующим циститом (**И.Н. Титаренко**, Кемерово).

После предварительного рассмотрения работ молодых ученых комиссия в составе профессора К. Набера, профессора О.И. Аполихина, профессора Н.К. Дзержанова, д.м.н. В.А. Максимова и д.м.н. Т.С. Перепановой отобрала претендентов на призовые места. Однако окончательное решение было принято после всеобщего голосования, в котором приняли участие все присутствующие в

зале. По результатам голосования первое место и приз – поездку на Европейский конгресс урологов 16-20 апреля 2010 г. в Барселону – было присуждено **В.Е. Охриц**. Второе место занял **В.О. Бушуев** и третье место и приз – iPhone – достались **З.Р. Сабирзяновой**. Всем участникам конкурса молодых ученых выданы сертификаты, подарки и фото на память. 

Отчет подготовлен членом оргкомитета конференции, д.м.н. Т.С. Перепановой



Награждение победителя Конкурса молодых ученых В.Е. Охриц. Слева направо: В.А. Максимов, Курт Набер, В.Е. Охриц, О.И. Аполихин, Т.С. Перепанова

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ: ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ

Определяющее значение для выбора эмпирической антибактериальной терапии в урологической практике имеют сведения о локальной антибиотикорезистентности. В России в последние годы отмечается высокая частота устойчивости внебольничных штаммов микроорганизмов, вызывающих инфекционно-воспалительные заболевания мочевых путей, к широко применяемым препаратам.

Отдельную проблему составляют внутрибольничные, а также биофильм-инфекции. В свете растущей антибиотикорезистентности озбудителей мочевой инфекции научная программа состоявшейся 11-12 февраля 2010 года в Москве IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Рациональная фармакотерапия в урологии» была особенно значима. Организованный фармацевтической компанией MSD симпозиум в рамках конференции был посвящен влиянию резистентности на особенности выбора антимикробной терапии, так как знание механизмов резистентности позволяет выбрать рациональную терапию. Многие штаммы различных микроорганизмов, обладающих мультирезистентностью к другим антибиотикам, например аминопенициллинам, цефалоспорином (в том числе III поколения) и аминогликозидам, чувствительны к эртапенему (Инвазу®, MSD), что делает его средством выбора в лечении мочевых инфекций.



ОСОБЕННОСТИ ВЫБОРА АНТИМИКРОБНЫХ УСЛОВИЯХ В РОССИИ:



Р.С. Козлов, д.м.н., профессор,
директор НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск

Нерациональное и необоснованное применение антибиотиков вообще и неадекватная фармакотерапия внебольничных инфекций в частности могут вести к неблагоприятным последствиям как для конкретного пациента, так и для общества в целом. Они спо-

собствует переходу инфекций в хроническое течение, удлиняют сроки лечения, приводят к развитию осложнений, увеличивают затраты на медицинскую помощь и являются фактором стимуляции роста антибиотикорезистентности микроорганизмов.

Благодаря деятельности Европейского и Российского обществ урологов, НИИ урологии Росмедтехнологий, исследованиями резистентности возбудителей, проводимыми НИИ антимикробной химиотерапии мы можем располагать российскими данными по распространенности инфекции мочевых путей (ИМП). ИМП являются причиной более 7 млн обращений к врачу ежегодно, из которых 2 млн – по поводу острого цистита. Самое главное заключается в том, что как минимум 15% от общего числа всех назначаемых антибиотиков приходится непосредственно на долю ИМП. Резистентность возбудителей ИМП определяет эффективность антибиотикотерапии. Именно поэтому довольно большое количество ошибок в урологии связано с применением антимикробных препаратов.

Резистентность возбудителей применительно к ИМП, действительно, представляет в современных условиях серьезную проблему. Для проведения эффективной антибиотикотерапии ИМП крайне важно различать внебольничные (амбулаторные) неосложненные и осложненные и нозокомиальные (госпитальные, внутрибольничные) инфекции. Говоря об амбулаторных инфекциях мочевых путей, можно утверждать, что ситуация управляемая. У нас есть различные классы препаратов, которые с учетом распространенности резистентности, возрастных особенностей и прочих условий могут использоваться достаточно эффективно.

Нозокомиальные ИМП вызываются госпитальными штаммами бактерий, для которых характерно наличие высокого уровня резистентности ко многим классам антибиотиков. Все нозокомиальные ИМП относят к осложненным.

Перечень «проблемных» возбудителей нозокомиальных инфекций постоянно расширяется. Так, возрастает значение резистентных микроорганизмов из семейства

КЛИНИЧЕСКОЙ УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Enterobacteriaceae (продуцентов β-лактамаз расширенного спектра действия – БЛРС) (таблица). Влияние выработки БЛРС на исходы терапии значительно (увеличивается летальность, длительность госпитализации, время назначения адекватной терапии, стоимость госпитализации). В структуре возбудителей ИМП *E. coli* играет ведущую роль и выделяется в 75% случаев ИМП у российских пациентов.

По предварительным данным исследования «РЕВАНШ», нозокомиальные инфекции наиболее часто вызывают представители семейства *Enterobacteriaceae* (34,5%),

нозокомиальных инфекций заключаются в том, что они более резистентны к антимикробным препаратам по сравнению с возбудителями внебольничных инфекций, а также в сложности прогнозирования фенотипа резистентности без знания локальной ситуации.

Рассмотрим проблему устойчивости *E. coli* к основным пероральным и парентеральным препаратам. К сожалению, мы потеряли аминопенициллины как препараты для лечения инфекций мочевых путей. Гиперпродукция хромосомных β-лактамаз и связанная с этим резистентность к ингибитороза-

Таблица. Влияние выработки БЛРС на исходы терапии

Исходы	ОШ (95% ИС)	p
Летальность	3,6 (1,4-9,5)	0,008
Длительность госпитализации	1,56	0,001
Задержка в назначении адекватной терапии	25,1 (10,5-30,2)	< 0,001
Стоимость госпитализации	1,5	0,003

штаммов для эртапенема и других карбапенемов был равен 0.

При инфекциях, вызванных *E. coli* и другими энтеробактериями, для которых характерна высокая частота резистентности к цефалоспорином, аминогликозидам и фторхиноло-

ПРЕПАРАТОВ В УРОЛОГИИ В СОВРЕМЕННЫХ ВЛИЯНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

P. aeruginosa (26,2%), *S. aureus* (19,3%) и *Acinetobacter spp.* (11,1%) (рисунок 1).

Энтерококки были выделены у 5,6% пациентов, другие возбудители – в 0,4% случаев. В целом полученные результаты согласуются с данными зарубежных авторов, однако обращает внимание относительно большая значимость грамотрицательных возбудителей. В целом в России 3/4 общего числа всех нозокомиальных инфекций вызывается грамотрицательными микроорганизмами.

Основные отличия возбудителей

щищенным пенициллинам и цефалоспорином I-III поколений отмечалась более чем у 40% штаммов *Enterobacter spp.* Наибольшей активностью в отношении микроорганизмов данной группы обладали карбапенемы: нечувствительными к эртапенему были лишь 0,4% штаммов, имипенем сохранил активность в отношении всех исследованных штаммов энтеробактеров. Сравнительно высокой активностью в отношении *Enterobacter spp.* обладали фторхинолоны, амикацин (рисунок 2). В отношении *E. coli* процент нечувствительных

нам, может быть обоснованным назначение карбапенемов, которые следует рассматривать как препараты выбора. Универсальной формулы успеха в борьбе с резистентными возбудителями не существует. В любом случае только междисциплинарный подход, включающий в себя мероприятия инфекционного контроля, адекватное использование имеющегося арсенала антибактериальных препаратов, оптимизацию режимов дозирования препаратов и разумное использование новых лекарственных средств антимикробной терапии, может стать основой для сдерживания этого биологического феномена. **ЕД**

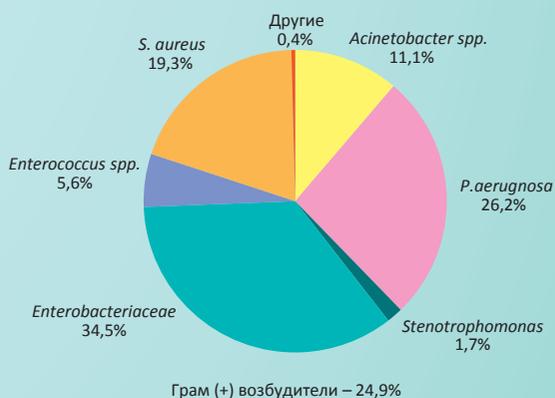


Рисунок 1. Этиология нозокомиальных инфекций в России (2006-2007), n = 2382



Рисунок 2. Активность антибиотиков в отношении нозокомиальных *Enterobacteriaceae* (in vitro), %

ПРИНЦИПЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПЕРЕД УРОЛОГИЧЕСКИМИ ОПЕРАЦИЯМИ



Т.С. Перепанова, д.м.н., заведующая отделом инфекционно-воспалительных урологических заболеваний НИИ урологии, Москва

Причины антибактериальной резистентности заключаются прежде всего в неразборчивом и повальном применении антибиотиков, быстром распространении передачи генов резистентности между бактериями и глобальном распространении резистентности, чему способствует низкий уровень санитарии и гигиены, а также в пугающем спаде в развитии новых лекарств.

Мультирезистентные штаммы бактерий становятся частью нормальной микрофлоры кишечника. По

данным Neuhauser (2003), уровень резистентности к фторхинолонам – антибиотикам для терапии мочевой инфекции – увеличивается на 2% в год ввиду селекции мутантов во время лечения, уровня резистентности к фторхинолонам в отделениях реанимации и интенсивной терапии свыше 50%, широкого использования их в ветеринарии – вместе с мясом кур, с хлебом мы поглощаем уже резистентные бактерии. Резистентные возбудители к хинолонам обнаруживаются у здоровых взрослых в 24%, у здоровых детей – уже в 26%.

Самое печальное, о чем сейчас говорят все специалисты, – на сегодняшний день против грамотрицательных микроорганизмов нет новых антибиотиков. Поэтому, конечно, нам надо сохранять имеющиеся антибиотики и принимать меры, сдерживающие резистентность в больницах. В числе таких мер ЕМЕА предлагает:

- гигиену рук – элементарное мытье и использование стерильных перчаток на 50% снижает уровень возникновения резистентных инфекций мочевых путей;
- изоляцию больных с инфекцией;
- рациональное использование антибиотиков;
- меры инфекционного контроля;
- требование от больниц сообщений об уровне госпитальной инфекции и связь их с механизмами резистентности и использованием антибиотиков;
- отказа возмещения затрат страховыми компаниями при лечении госпитальной инфекции.

Огромное значение имеет лабораторный контроль. Необходимы постоянный бактериологический мониторинг в клинике, быстрое определение резистентности у больных с высоким риском инфекции (в течение нескольких часов после поступления в клинику), детекция β-лактамаз у клинических штаммов. Проведенными в НИИ урологии исследованиями выявлена большая

распространенность ферментов β-лактамаз среди микроорганизмов, выделенных от больных в урологическом стационаре: процент микроорганизмов, обладающих β-лактамазной активностью, варьировал от 36 до 75 в зависимости от видовой принадлежности возбудителя. По данным НИИ урологии (2009), ведущими возбудителями ИМП остаются *Klebsiella* (37,5%) и *E. coli* (36,8%). Для россиян это 50-80% резистентных штаммов. Сегодня существует только одна группа препаратов – карбапенемы, к которой имеется 100%-ная чувствительность этих микроорганизмов. Таким образом, карбапенемы наиболее надежны.

Госпитальные штаммы микроорганизмов характеризуются множественной лекарственной устойчивостью, что вызывает значительные трудности при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний, возникших у больного в стационаре, особенно в послеоперационном периоде. Одним из путей снижения уровня госпитальной ИМП является использование антибактериальной профилактики перед разными вмешательствами и операциями в урологических стационарах.

Говоря о принципах антимикробной терапии в больницах или клиниках, мы подразумеваем, конечно, дезэскалационную терапию. Эмпирическая стартовая терапия серьезных инфекций обязывает также взять материал на культуральное исследование. Только после этого идет назначение антибиотика широкого спектра действия для того, чтобы снизить летальность, органную недостаточность, длительность госпитализации. После получения результатов бактериологического анализа (24-72 ч) переходим на антибиотики узкого спектра действия. Противомикробная терапия инфекций носит в настоящее время преимущественно эмпирический характер. Основани-



И ПРОФИЛАКТИКИ

ем для выбора антибактериальных препаратов должны являться результаты микробиологических исследований. Совершенствование диагностических тестов по выявлению возбудителей позволит добиться максимальных результатов антибактериальной терапии у данной категории пациентов. Предлагается циклическая смена классов антибиотиков в стационаре для того, чтобы замедлить развитие резистентности. Для борьбы с антибиотикорезистентностью создаются комбинации препаратов, однако целесообразность использования комбинаций доказана не всегда. Монотерапия снижает риск как лекарственных взаимодействий, так и частоту ошибок применения препаратов, неадекватного дозирования и нежелательных побочных реакций. К тому же, что немаловажно, монотерапия обладает меньшей стоимостью.

Нарушению принципов рациональной антимикробной терапии способствует назначение повторных длительных курсов антибиотиков с их сменой особенно на более мощные. Сохранение клинических признаков инфекции к концу периода, необходимого для оценки эффективности терапии (24-72 ч), является показанием для дополнительного поиска очага инфекции в организме, а не пролонгирования антимикробной терапии.

Режимы дозирования зависят от принадлежности антибиотика к Td-либо Cd-группе. К первой относятся пенициллины, цефалоспорины, азтреонам и пр., требование к режиму дозирования которых заключается в поддержании стабильных концентраций в течение суток (длительные инфузии). Метронидазол, фторхинолоны и пр., относящиеся к Cd-группе антибиотиков, требуют создания пика концентрации и длительных интервалов между введениями.

Рассмотрим механизмы ступенчатого приобретения резистентности к фторхинолонам. Так, существуют опасные зоны концентрации, в ко-

торых мутантные штаммы селективно увеличиваются. Увеличение одного резистентно мутантного типа облегчает амплификацию второго, имеющего более низкую чувствительность к препарату (рисунок 1).

При падении концентрации антибиотика увеличивается субпопуляция одноступенчатых мутантов. Сохраняя антимикробную концентрацию выше окна селекции мутации, мы сдерживаем расширение субпопуляции резистентных мутантов, тогда как при традиционном подходе (при $C > MIC$) мы сдерживаем выработку чувствительных патогенов (Ambrose et al., 2002). Киллинг чувствительных бактерий недостаточен, чтобы блокировать резистентные мутанты, таким образом, вследствие резистентности нет эффекта лечения.

Комбинируя антибиотиков, имеющие разные мишени действия, применяя концентрации, соответствующие подходу «окна селекции мутации», мы можем проводить стратегию против мутантов (Livermore D.M., 2004), так как правильное использование антибиотиков имеет особое значение на фоне повышения резистентности грамотрицательных микроорганизмов:

- целесообразная антибиотикотерапия и профилактика;
- антибиотики с низким потенциалом в отношении дальнейшей селекции антибиотикорезистентности;
- антибиотики, не обладающие активностью в отношении *P. aeruginosa*, за исключением случаев, когда это необходимо, что позволит ограничить возникновение мультирезистентности *P. aeruginosa*;
- применение антибиотиков в течение как можно более короткого периода времени.

Этим условиям соответствует применение эртапенема (Инванз®), который в условиях *in vitro* активен относительно широкого спектра грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных микроорганизмов. Бактерицидная

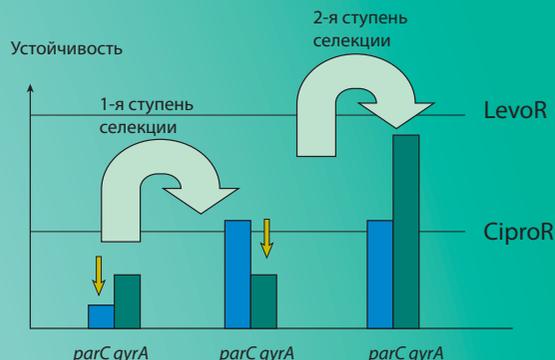


Рисунок 1. Ступенчатое формирование устойчивости к фторхинолонам

активность эртапенема обусловлена угнетением синтеза клеточной стенки бактерий путем связывания эртапенема с пенициллинсвязывающими белками (ПСБ). Эртапенем устойчив к действию большинства β-лактамаз, эффективен относительно большинства штаммов микроорганизмов, вызывающих инфекционно-воспалительные заболевания в урологии. По результатам субанализа исследования OASIS II, эртапенем обладает минимальным риском развития резистентности, и внесение эртапенема в госпитальный формуляр ведет к росту чувствительности грамотрицательных бактерий к имипенему и другим антибиотикам-карбапенемам. В урологической практике проводят профилактику развития как симптоматической урологической инфекции (острый пиелонефрит, простатит, эпидидимит, уросепсис), так и тяжелой раневой инфекции. Риск инфицирования во время операции зависит от состояния пациента, вида хирургического вмешательства и окружающих факторов. При антибактериальной профилакти-



тике инфекционно-воспалительных осложнений урологических вмешательств, экстракорпоральной литотрипсии, трансуретральных операций, открытых операций и т.д. необходимо придерживаться двух принципов профилактики:

- *первичная профилактика*: предотвращение продвижения инфекции из источника вне мочевых путей (инструмент, катетер, ирригационная жидкость, кожа, слизистые, периуретральная флора);

- *вторичная профилактика*: снижение риска инфицирования в пределах мочевых путей (очаги инфекции в предстательной железе, почке, «биопленки» на камнях, катетерах).

Применение антибиотиков после операции не эффективно, они должны присутствовать в тканях во время вероятной контаминации, так как к концу операции микроорганизмы оказываются включенными в сгустки фибрина. Антибиотики плохо проникают в сгустки фибрина, и поэтому они должны присутствовать в тканях до момента формирования сгустков фибрина.

Назначение курсов системных антибиотиков после «чистых» и «условно чистых» операций только для прикрытия, защиты при отсутствии клинических симптомов и признаков инфекции не предотвращает развития инфекции, но способствует резистентности и нарушает принципы рациональной антимикробной терапии.

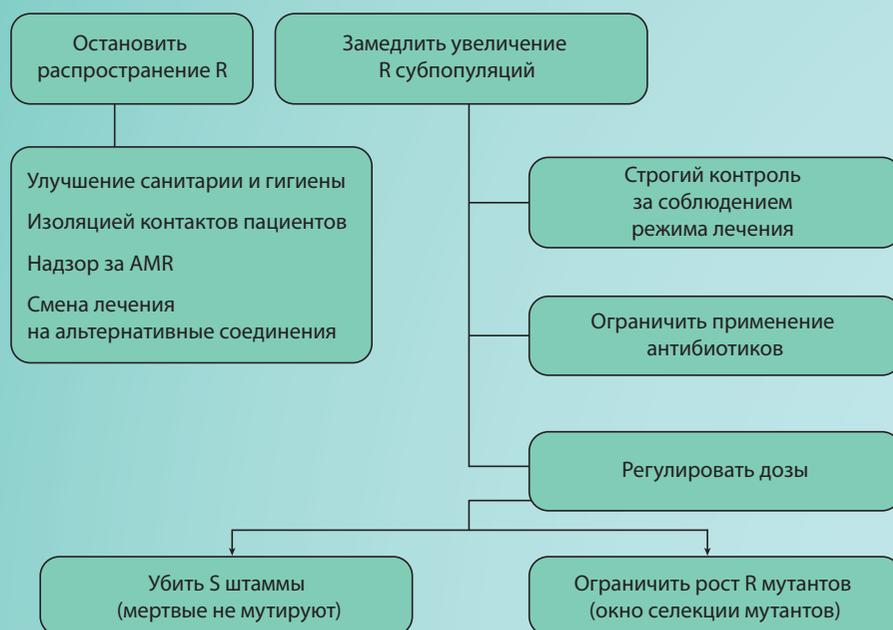


Рисунок 2. Генеральная стратегия на снижение антимикробной резистентности

Антибактериальная профилактика перед смотровой цистоскопией или перед биопсией мочевого пузыря не показана. Перед трансуретральными операциями антибактериальная профилактика обязательна, даже при отсутствии бактериурии или данных за инфекционно-воспалительный процесс в мочевых путях перед операциями. Инфицирование возможно как во время операции (из вскрывающихся инфицированных протоков предстательной железы; нестерильного ирригационного раствора; инструментария; кожи пациента), так и после операции – установка уретрального катетера приводит к восходящему инфицированию мочевых путей.

Многие антибактериальные препараты могут применяться при предоперационной профилактике: среди них цефалоспорины II поколения; фторхинолоны; защищенные β-лактамы, фосфомицина трометамол. К препаратам группы резерва относятся защищенные аминопенициллины, цефалоспорины III-IV поколения, карбапенемы (при обсеменении мультирезистентными возбудителями) и ванкомицин (по строгим показаниям).

Антибактериальная профилактика является только одним из компо-

нентов в управлении инфекцией. Необходимо строго соблюдать другие важные условия (рисунок 2), способствующие профилактике госпитальной инфекции вообще: короткий срок пребывания в больнице; короткий предоперационный период; тщательный уход за катетерами и дренажами. Важно использование «закрытой дренажной системы», строгое соблюдение санитарно-гигиенических требований – мытье рук или использование стерильных перчаток при контактировании с дренажной системой. При отсутствии факторов риска и наличии стерильной мочи необходимости в антибактериальной профилактике нет, однако при повышении ожидаемого риска (перфорация кишки во время операции, вскрытие абсцесса, карбункула почки) показано интраоперационное применение антибиотиков.

Не рекомендуют применять один и тот же антибиотик для лечения и профилактики, необходимо использовать антибиотики, создающие высокую концентрацию в моче, периодически менять препараты для антибактериальной профилактики в клинике резистентных штаммов микроорганизмов. 



Материал подготовила В. Павлова



ЗАДУМАЙТЕСЬ

Карбапенем стартовой терапии

ИНВАНЗ[†]

(эртапенем, MSD) ВВ/ВМ

Правильный спектр действия. Первый выбор.

ИНВАНЗ показан для лечения пациентов с инфекциями средней степени тяжести и с тяжёлыми инфекциями, вызванными чувствительными штаммами микроорганизмов, а также для начала эмпирической терапии до момента определения микроорганизмов, вызвавших инфекционные воспаления, такие как:

- ✓ осложненные интраабдоминальные инфекции
- ✓ инфекции кожи и подкожной клетчатки, включая инфекции нижних конечностей при сахарном диабете («диабетическая стопа»)
- ✓ внегоспитальная пневмония
- ✓ инфекции мочевыделительной системы, включая пиелонефрит
- ✓ острые инфекции органов малого таза, включая послеродовый эндометрит, септический аборт и постхирургические гинекологические инфекции
- ✓ бактериальная септицемия
- ✓ используется у детей старше 3-х месяцев*

Метициллин-устойчивые стафилококки нечувствительны к Инванзу. Многие штаммы *Enterococcus faecalis* и большинство штаммов *Enterococcus faecium* устойчивы. *Clostridium difficile* устойчива к Инванзу. У пациентов, получающих терапию бета-лактамами, были отмечены серьезные, а в некоторых случаях фатальные случаи гиперчувствительных (анафилактических) реакций. Более вероятно развитие таких реакций у пациентов с анамнезом чувствительности к нескольким аллергенам. Были отмечены пациенты с анамнезом гиперчувствительности к пенициллинам, у которых развивалась тяжелая реакция гиперчувствительности при лечении другими бета-лактамами. До начала лечения Инванзом следует тщательно собрать информацию о предыдущих реакциях гиперчувствительности к пенициллинам, цефалоспорином, другим бета-лактамам и другим аллергенам. В случае развития аллергической реакции на Инванз, незамедлительно прекратить лечение препаратом. Серьезные анафилактические реакции требуют экстренного лечения. Как и при использовании других антибактериальных препаратов, длительное лечение Инванзом может привести к росту условно патогенной флоры. При лечении практически всеми антибиотиками, в том числе эртапенемом, отмечался псевдомембранозный колит, который по степени тяжести может варьировать от легкой до тяжелой и жизнеугрожающей. В клинических исследованиях наиболее частыми, связанными с приемом препарата нежелательными явлениями, отмеченными при парентеральном лечении пациентов эртапенемом, были диарея (4,3%), осложнения после введения препарата в вену (3,9%), тошнота (2,9%) и головная боль (2,1%). Связанные с препаратом нежелательные явления были отмечены примерно у 20% пациентов, получавших лечение эртапенемом. Связанные с лечением нежелательные явления оценивались исследователем как возможно, вероятно и определенно связанные с препаратом. Прекращение лечения эртапенемом по причине нежелательных явлений, оцененных как связанные с препаратом, было у 1,3% пациентов.

Перед назначением препарата ИНВАНЗ, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по его применению.



[†] ИНВАНЗ® (эртапенем) – зарегистрированная торговая марка компании Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. Авторские права © 2009 принадлежат компании Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. Все права защищены. 121059, г. Москва, пл. Европы, 2, гостиница «Славянская-Радиссон», Южное крыло, 2-й этаж. Тел.: (495) 941-8275. Факс: (495) 941-8276. www.msd.ru

*дозирование у детей: в возрасте от 3-х месяцев до 12 лет составляет 15 мг/кг 2 раза в сутки (но не более 1 г в сутки), в возрасте 13 лет и старше составляет 1 г детские показания исключают послеродовый эндометрит, септический аборт, постхирургические гинекологические инфекции, «диабетическую стопу»

09-11-IVZ-2009-RUCA-31(W-1287508)-J

РОБОТ-АССИСТИРУЕМАЯ МЕДИЦИНА РОССИИ

3 марта 2010 года в Москве, в отеле Crowne Plaza Moscow World Trade Center, состоялась пресс-конференция, посвященная юбилейной, 100-й по счету операции радикальной простатэктомии, выполненной профессором Д.Ю. Пушкарем, главным урологом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, заведующим

кафедры урологии МГМСУ в ГКБ № 50, с применением высокотехнологичной роботизированной хирургической системы da Vinci. По данным Клиники урологии Московского государственного медико-стоматологического университета, рак предстательной железы – одно из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин среднего и пожилого возраста. По величине прироста в России (темп прироста 31,4%) это онкологическое заболевание занимает 2-е место после меланомы кожи (35,0%) и значительно превосходит злокачественные заболевания легких (5,0%) и желудка (10,2%). При хирургическом лечении рака простаты возможны различные методики операции, однако наиболее эффективной из них считается минимально инвазивная робот-ассистированная радикальная простатэктомия – da Vinci простатэктомия – операция, которая избавляет больного от рака предстательной железы за 2-3 часа и позволяет сохранить эректильную функцию и способность удерживать мочу. Д.Ю. Пушкарь является пионером в проведении радикальной простатэктомии, выполняемой им с применением высокотехнологичной роботизированной хирургической системы da Vinci.



Мартин Калош, генеральный директор компании STARGEN EU, официального дистрибьютора роботизированной хирургической системы da Vinci

РОБОТ-АССИСТИРОВАННАЯ

Начнем с истории развития робот-ассистированной хирургии в мире и о том, что произошло в России за последние 5 лет использования робототехники. А также о том, каково возможное будущее использования робот-ассистированной хирургии в РФ.

В начале 1990-х в США началось развитие робот-ассистированной хирургии для нужд американской армии и для различных космических исследований. Были построены роботы, которые могли дистанционно проводить операции на человеческом теле. Тогда они состояли из сложных дисплеев и сложных приборов для управления – в этом не было никакого удобства и комфорта для врача. Но все-таки проводить операции с такими роботами было уже возможно. В 2001 году состоялась дистанционная операция США–Европа.

В 2000 году система da Vinci впервые в мире появилась в больнице. Случилось это в Германии, потому что в США сертификации тогда еще просто не было. Итак, первый американский робот начал работать в Европе. Это была система da Vinci первого типа, который сейчас

называется «Стандарт». Сегодня система позволяет сотрудничать двум врачам во время одной операции, так что робот – это уже не только технологическое оборудование, но и средство, объединяющее несколько людей.

Робот никогда не является самостоятельным оборудованием, он всегда окружен рядом других систем, которые поддерживают его деятельность. Например, это может быть робот-центр в большой университетской больнице. Нужно очень хорошо подготовить бригаду. И, конечно, должна быть техническая поддержка со стороны производителя: например, частые поставки центра робот-ассистированной хирургии (это множество так называемых роботических инструментов). Комплексный центр, который включает в себя робота da Vinci, может существовать во многих вариантах. Их можно составлять в больнице. Цена варьируется от 3 до 5 миллионов евро.

Каково нынешнее состояние робот-ассистированной хирургии в РФ? В 2006 году в Санкт-Петербурге впервые удалось

ВЫХОДИТ НА НОВЫЙ ВИТОК РАЗВИТИЯ

провести симпозиум по робот-ассистированной хирургии для российских врачей. Результат сложных переговоров: в 2007 году установили первого робота da Vinci в областной больнице города Екатеринбурга. Губернатор Свердловской области Эдуард Россель принял решение поддерживать робот-ассистированную хирургию в Екатеринбурге. Потом мы пригласили иностранных специалистов для сотрудничества с российскими врачами. 4 октября 2007 года в Екатеринбурге состоялась первая совместная операция, проведенная при сотрудничестве российских и иностранных врачей. Постепенно возник интерес у многих российских специалистов, которые высту-

карь, и в Национальном Медико-хирургическом центре имени Н.И. Пирогова.

Однако я хотел бы сравнить ситуацию в России с состоянием робот-ассистированной хирургии в мире. Здесь существует большой разрыв! По сравнению с мировым положением дел в этой области в России мало больниц, где используются роботы. Сейчас в мире более ста больниц, где роботов больше чем один. С США я сравнивать не буду. В развитых странах Европы сейчас есть один робот на 500 тысяч жителей. У нас, в Чешской республике, 9 роботов и 220 систем. Так что в России существует много возможностей для развития робот-ассистированной хирургии:

уровне региональных властей. Уже сейчас в соответствующих документах Министерства здравоохранения и соцразвития РФ составлена программа по развитию робот-ассистированной хирургии. Официальные закупки проводятся в рамках открытых тендеров по программе по приоритетным видам медицинского оборудования. Мы смотрим в будущее. И готовы совместно с российскими специалистами, Министерством здравоохранения и соцразвития РФ разрабатывать программу робот-ассистированной эндовидеохирургии. Это программа может стать составной частью комплексного лечения онкологических заболеваний. В рамках этой программы мы хотели бы разработать национальные сети, национальную программу развития робот-ассистированной хирургии. По предварительным предположениям и расчетам, в рамках первого этапа (2008-2012 гг.) национальная сеть должна будет содержать целых 46 центров. Однако это число все равно не достигает уровня мирового развития роботических центров. Тем не менее в рамках первого этапа это могло бы покрыть первоначальные потребности российских пациентов. Такова нынешняя ситуация и перспективы развития робот-ассистированной хирургии в России. 

ЭНДОВИДЕОХИРУРГИЯ

пали на международных конгрессах. В частности, у группы под руководством профессора Дмитрия Юрьевича Пушкаря. В 2008 году состоялся европейский конгресс по робот-ассистированной урологии. В 2008 году мы пригласили всемирно известного американского уролога Vipul Patel, работающего на роботах. Вместе с профессором Пушкарем они провели первую простатэктомию в городской клинической больнице № 50 Москвы. Вас, конечно, интересуют, каковы были результаты этой операции? Все прошло хорошо! Это была первая операция, за которой последовали много-много других. Несколько слов о нынешнем состоянии робот-ассистированной хирургии в РФ. В настоящий момент на территории России используется 6 высокотехнологичных роботов этой марки, которые установлены в ведущих медицинских центрах в Москве, Санкт-Петербурге, Ханты-Мансийске и Екатеринбурге. На 1 марта 2010 года было проведено 436 операций. Наибольшее количество операций состоялось в Москве, в больнице № 50, где работает профессор Дмитрий Пуш-

карь, и в Национальном Медико-хирургическом центре имени Н.И. Пирогова. Однако я хотел бы сравнить ситуацию в России с состоянием робот-ассистированной хирургии в мире. Здесь существует большой разрыв! По сравнению с мировым положением дел в этой области в России мало больниц, где используются роботы. Сейчас в мире более ста больниц, где роботов больше чем один. С США я сравнивать не буду. В развитых странах Европы сейчас есть один робот на 500 тысяч жителей. У нас, в Чешской республике, 9 роботов и 220 систем. Так что в России существует много возможностей для развития робот-ассистированной хирургии:



Мартин Калош представляет современную роботизированную хирургическую систему da Vinci

РОБОТИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ: ЗАЧЕМ И КОМУ?



Д.Ю. Пушкарь, д.м.н., профессор, главный уролог Минздравсоцразвития РФ, заведующий кафедрой урологии МГМСУ

Хирургические операции с использованием робота обладают рядом преимуществ перед традиционной открытой радикальной простатэктомией: сокращается продолжительность операции и послеоперационный период, достигается минимальная болезненность, снижается риск инфицирования раны и необходимость переливания крови, уменьшается риск осложнений. В сравнении с лапароскопией робот da Vinci предоставляет хирургам улучшенные манипуляционные возможности, обеспечивает высокую точность и эргономический комфорт. Для хирурга речь идет о революции, когда он лично не стоит над оперируемым пациентом, а сидит за расположенной на расстоянии нескольких метров консоли управления.

Высокие технологии в медицине развиваются семимильными шагами, особенно это касается хирургии. То, что раньше казалось недостижимым – эргономический комфорт при проведении операций и многократное увеличение хирургических возможностей, – сегодня становится реальностью.

Описание технического оборудования da Vinci: оперирующий врач управляет с управляющей консоли консолью оперативной, которая имеет четыре роботических плеча со сменными лапароскопическими инструментами (EndoWrist) и оптикой, предоставляющей 3D-изображение в качестве HD. Третья составная часть технического оборудования da Vinci – контрольная башня, содержащая процессор изображения, источник света и устройство памяти. Вся система позволяет создать интуитивный интерфейс с превосходными хирургическими возможностями. Производитель роботической системы da Vinci удовлетворен, что он уже сейчас посредством первых 6 установленных систем присутствует в Российской Федерации.

Благодаря государственной поддержке, осуществляемой в рамках Национального проекта «Здоровье», у перспективной робот-ассистируемой медицины в России есть будущее. Я вам честно скажу: то, как работает Министерство здравоохранения и соцразвития РФ сегодня, – так оно не работало никогда. И мы возлагаем огромные надежды на развитие робот-

ассоциированной хирургии в нашей стране.

Однако надо отметить, что мы говорим с вами об абсолютно нетипичной для России ситуации. Когда наши иностранные коллеги показывают нам роботические программы, рассказывают о роботических центрах, мы должны понимать, что у нас совершенно особая подготовка врачей. Мы одна из немногих стран мира, где общая подготовка специалистов значительно слабее, чем в Европе и США. Это недопустимо! Сколько урологов в России владеют лапароскопическим вмешательством? Большинство врачей-урологов не владеют лапароскопией. Отечественных специалистов в этой области можно пересчитать по пальцам.

Мы хотим, чтобы подготовка врачей-урологов составляла 4-5 лет. На это требуются огромные финансы. Мы готовы платить. Россиян осталось всего 140 миллионов человек на 11 часовых поясах. Что будет, если мы не вложим деньги в лечение тех миллионов людей, которые болеют?

Огромная проблема, с которой мы столкнулись, – это незнание английского языка медперсоналом. Медсестры московской городской клинической больницы № 50, где я работаю, не владели английским языком. Вы понимаете, какая это проблема? Их же нужно было научить работать с роботом. Пришлось несколько раз отправлять медсестер за границу, чтобы они научились владеть этой машиной. Владимир Путин назвал инновационные направления в нашей стране важными областями развития. «Россия, вперед!», – сказал президент РФ Дмитрий Медведев. Это потрясающе – быть частью этого. Необходимо, чтобы обычный человек в стенах маленького кабинета, где принимают решения, открыл газету и понял, что с тем вопросом, который мы сегодня обсуждаем, надо работать, потому что он может коснуться его родных и его самого. Это может коснуться каждого!



Есть понятие в урологии «Trifecta» – это идеальная ситуация. Мы избавляем больного от рака простаты, сохраняем пациентам удержание мочи и эректильную функцию. Могли ли мы об этом говорить еще какое-то время назад? Конечно, нет.

2007 год – это переломный год, когда в России появилась первая система. Я считаю, Министерство здравоохранения и соцразвития РФ поступило верно, что 4 года отказывало мне в покупке системы. Мне говорили: «Давайте подождем, будем использовать уже апробированную систему». Хотя неплохо было бы иметь ее 9 лет назад...

Наш коллектив был в Страсбурге – смотрел, учился, как использовать инструменты, с которыми мы сегодня работаем – они все с пятикопеечную монетку. На сегодня мы сделали 110 операций. В основном (на 90%), мы выполняем операции на простате, хотя делали и несколько операций на почке.



Мартин Калош вручил Дмитрию Пушкарю сертификат, в котором подтверждено, что тот провел 100 операций радикальной простатэктомии с применением системы da Vinci

Мы оперировали много близких людей и друзей – все прошло хорошо. Это очень важно и очень ответственно. Вы будете спрашивать, как быстро можно этому научиться? Я вам скажу честно, это зависит от многих факторов. Это по-настоящему миллиметровая хирургия.

Мы хотим иметь возможность в будущем создать свою базу данных по операциям на простате с применением роботов da Vinci в России. Я знаю, что в нашей стране мы должны ориентироваться на наших больных и стремиться помогать им так, как они этого заслуживают.

Материал подготовила Я. Соловьева

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО «МУЖСКОЕ ЗДОРОВЬЕ», ИНСТИТУТ ЧЕЛОВЕКА МГУ им. М.В. ЛОМОНОСОВА в партнерстве с ISMH (International society of Mens Health) при поддержке МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РФ, РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК, РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА УРОЛОГОВ, МОСКОВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА, НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ИНСТИТУТА УРОЛОГИИ МЗ СР РФ



VI Российский конгресс «МУЖСКОЕ ЗДОРОВЬЕ» с международным участием

Глубокоуважаемые коллеги!

16 – 18 июня 2010 года приглашаем Вас принять участие в VI ВСЕРОССИЙСКОМ КОНГРЕССЕ «МУЖСКОЕ ЗДОРОВЬЕ», который состоится в здании президиума Академии Наук Российской Федерации по адресу: Москва, Ленинский проспект, д.32а.

НАУЧНЫЕ ТЕМАТИКИ КОНГРЕССА:

- | | |
|---|---|
| 1. Мужское здоровье и общество | 9. Хроническая тазовая боль |
| 2. Заболевания органов половой системы у мужчин | 10. Проблемы пожилого мужчины |
| 3. Сексуальные расстройства у мужчин | 11. Урогенитальная реконструкция |
| 4. Семейное бесплодие | 12. Влияние заболеваний различных органов и систем на качество жизни мужчин: междисциплинарный подход |
| 5. Проблемы пола | 13. Профилактические аспекты мужского здоровья |
| 6. Заболевания предстательной железы | 14. Актуальные вопросы педиатрической андрологии |
| 7. Метаболические нарушения у мужчин | 15. Фундаментальные научные исследования и их значение для здоровья мужчин |
| 8. Гипогонадизм | |

Во время работы конференции планируется проведение выставки и сателлитных симпозиумов фирм-спонсоров.

Срок подачи тезисов: до 1 мая 2010 года по e-mail: konfandrology@rambler.ru, menshealth.org@mail.ru

Требования к присылаемым материалам: шрифт Times New Roman, одинарный интервал, размер шрифта 12, объём одна страница формата А4.

Лучшие работы и доклады, представленные на конгрессе, отобранные Междисциплинарным советом, традиционно будут отмечены специальными премиями и дипломами. Предусматривается проведение **торжественного гала-банкета.**

Взнос участника конгресса составляет 3000 рублей. Заявку о вступлении в общество можно оформить в дни работы конгресса или в электронном виде на сайте www.rusmh.org. Все члены РОО «МЗ» автоматически становятся членами ISMH (International society of Mens Health) сроком на 1 год и получают бесплатную подписку на электронную русскую версию журнала «JMН» на 1 год, а также льготные условия оплаты регистрационного взноса на конгрессе, проводимом под эгидой ISMH -WCMH 2010 году в Ницце.

Валентин Павлов: «Урологическая



Сегодня любое урологическое заболевание – не проблема, считают в Башкортостане. При современных врачебных знаниях и умениях и качественном техническом оснащении можно излечить все что угодно, было бы желание. В первую очередь – пациента. О том, каким мировым оборудованием укомплектованы здравницы Уфы и зачем в человека вживляют источники радиоактивности, региональный корреспондент журнала «Эффективная фармакотерапия в урологии» Айгуль Галияхметова беседует с главным урологом Республики Башкортостан доктором медицинских наук, профессором Валентином Николаевичем Павловым.

Валентин Николаевич, как бы Вы оценили ситуацию, которая сложилась сегодня в Башкортостане в области урологии?

Можно утверждать, что урологическая помощь в республике соответствует мировому уровню. Мы обеспечены кадрами: в Башкортостане работает около двухсот урологов, из которых 40 кандидатов и 5 докторов наук. Последние пять лет коренным образом изменили материальную базу в области урологии – благодаря республиканским финансовым вложениям материально-техническое оснащение урологии в Башкортостане сегодня находится на очень высоком уровне: есть практически все передовое оборудование, используемое в мире.

Каким оборудованием оснащены кабинеты урологии в республике Башкортостан?

Практически все наши урологические центры оснащены эндоскопическим оборудованием, позволяющим выполнять малоинвазивные вмешательства.

В республике выполняются как эндоуретральные, лапароскопические, так и эндоскопические операции на почке.

Сегодня самая распространенная болезнь – мочекаменная, для ее лечения мы имеем мощные центры литотрипсии на базе Республиканской клинической больницы, а также нескольких городских больниц. Кроме дистанционной литотрипсии, когда можно раздробить камень на расстоянии, у нас есть возможность сделать это лазером через прокол кожи поясничной области (чрескожная нефрoлапаксия). Это значит, что практически любой пациент в Башкирии, страдающий мочекаменной болезнью, может лечиться без травматичных вмешательств. Денежные вложения позволили нам значительно увеличить количество людей, которых мы можем излечить без «большой операции» – а это сохранение здоровья больного и раннее восстановление трудоспособности. У нас около 93% больных получают помощь на уровне мировых стандартов.

Какого оборудования все же не хватает башкирским урологическим центрам?

К сожалению, не везде у нас есть оборудование для трансуретральной хирургии нижних мочевых путей... К тому же сейчас в мире появилась роботизированная хирургия, позволяющая проводить дистанционное опери-

рование при помощи робота-манипулятора. Роботизированная система «Да Винчи» позволяет выполнять лапароскопические операции на качественно новом и технически совершенном уровне. Такие роботы есть в Москве, Екатеринбурге и Ханты-Мансийске. У нас – пока нет. Стоит «Да Винчи» 3 млн евро. Было бы хорошо, если бы у нас тоже появился такой аппарат в работе. Это самое передовое оборудование – все остальное в урологических центрах Башкортостана есть.

Оборудованием по последнему слову техники могут похвастать только уфимские здравницы, или качественные урологические центры есть и в других городах Башкортостана?

Руководством республики и Минздравом в последние годы была проделана огромная работа, благодаря которой во многих городах у нас появились центры диализа – искусственной почки. И сейчас мы полностью закрываем потребность в диализной службе. Есть примеры, когда урологическая служба объединяется со службой диализа – это дает толчок развитию урологии. Как и в Уфе, наша служба очень хорошо развивается также в городах Стерлитамак, Белебей. В связи с кадровыми проблемами Сибай и Белорецк сдали свои позиции. Недавно мы подготовили специалиста для Нефтекамска – он защитил

помощь в республике Башкортостан соответствует мировому уровню»

кандидатскую диссертацию, что, думаю, придаст импульс развитию урологии в этом регионе.

Проводите ли Вы мастер-классы для урологов из других городов?

В нашем регионе сформировалась положительная тенденция Минздрава проводить от пяти до десяти мастер-классов в год, когда наши опытные профессора и доценты оперируют на выезде. Одно дело, когда врач слушает лекцию, и совершенно другое – когда он видит, как происходит живая операция. Мы много оперируем в Стерлитамаке, Белебее, Октябрьском, других городах Башкирии.

Изначально идея проведения мастер-классов принадлежала нашему президенту – Муртазе Рахимову, который всегда говорил о том, что где бы ни жил человек, ему всегда должна быть оказана помощь на самом высоком уровне. К этому мы и стремимся: проводим мастер-классы и делаем операции высшей категории сложности в центральных районных и городских больницах, чтобы они были стимулом для развития всей системы здравоохранения, а не только урологии. Например, выполнение такой сложной операции, как удаление мочевого пузыря и формирование нового мочевого пузыря из кишечника, позволяет дать толчок развитию анестезиологии, службе переливания крови, реанимации, терапии – развивает в целом всю медицину, всю хирургию. На мастер-классы выезжают и преподаватели университетов, и доктора Республиканской клинической больницы.

Как районные специалисты повышают свою квалификацию?

У нас при кафедре урологии БГМУ функционирует курс повышения

квалификации института последипломного образования. Возглавляет его доцент Казихинуров Альфрит Альтафович – один из опытных урологов республики, который долгие годы был главным урологом республики Башкортостан. Все урологи в плановом порядке проходят у нас необходимое повышение квалификации – слушают лекции и участвуют в операциях ведущих учреждений республики. Очень активно работает Общество урологов – раз в месяц все урологи в Республиканской больнице обсуждают насущные проблемы. На этих встречах выступают преподаватели нашей кафедры с наиболее передовыми достижениями урологической науки, а также приглашенные ведущие специалисты-урологи России.

Например, на последнем собрании присутствовал член-корреспондент Академии медицинских наук, заведующий кафедрой урологии РМАПО профессор О.Б. Лоран, а также заведующий кафедрой урологии факультета фундаментальной медицины МГУ профессор А.А. Камалов. Вот такие звезды российской урологии приезжают к нам, и у наших специалистов есть возможность пообщаться с ними.

К тому же под эгидой Минздрава Республики Башкортостан раз в два года мы проводим большую конференцию на известном горнолыжном курорте Абзаково, где собираются ведущие урологии из Москвы, Санкт-Петербурга, Ростова, Челябинска, Перми, Нижнего Новгорода, Томска – в общем, со всей России. В последние годы эта конференция имеет международный статус.

Где и как набираются опытные молодые специалисты-урологи?

Молодые специалисты набираются опыта и в урологической

ординатуре, и в аспирантуре при кафедре урологии БГМУ. Ежегодно мы готовим 3-4 кандидатов наук только по линии кафедры. И я с гордостью могу сказать, что двое из наших аспирантов были президентскими стипендиатами. Артур Мустафин получал стипендию президента Республики Башкортостан Муртазы Рахимова, а Линат Кутлияров – стипендию президента Российской Федерации, тогда еще Владимира Путина. Они успешно защитили диссертации и сейчас работают в практическом здравоохранении и на кафедре. Многие специалисты-урологи – участники всех проводимых нами конференций. Мы обеспечиваем им участие на международных конгрессах, они становятся члена-



Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, г. Уфа

ми Европейской ассоциации урологов, посещают образовательные курсы, тренинги за рубежом. Также мы даем им возможность пройти стажировку за границей. Очень многие преподаватели нашей кафедры и я лично уже прошли такие стажировки.

В Башкортостане имеются кадровые проблемы?

Кадровые проблемы медицины зависят далеко не от медицины, а от состояния дел на местах. В Уфе и других крупных городах нет проблем с урологами, в отличие от районов. Недавно вышел новый приказ Минздравсоцразвития России, где определены новые параметры количества врачей в стационарах и поликлиниках. Если раньше ставка врача-уролога предполагалась на 25 больных, то теперь мы можем держать одного уролога на 10 пациентов. Или, например, раньше один уролог обслуживал 50 тысяч населения, теперь эта цифра сократилась до 20 тысяч человек. К сожалению, финансирование деятельности этого самого врача приходится на

усмотрение местных властей согласно 131 Федеральному закону «О разграничении полномочий». Если глава администрации заинтересован в развитии этого вида помощи, он станет искать деньги, решать квартирный вопрос для врачей.

В целом мы решаем вопрос подготовки врачей-урологов в клинической ординатуре. У нас ежегодно выпускаются до восьми докторов для республики, поэтому как такового кадрового дефицита урологов у нас нет. В крупных городах вакансий практически нет. У нас укомплектованы почти все поликлиники города. Вакансии есть только в районах, особенно там, где нет полной ставки врача-уролога, где, как правило, один специалист работает и хирургом, и урологом. Но у нас есть группа хирургов, которые обучаются по углубленному курсу урологии. Делается это для будущих врачей тех районов, где нет полной ставки врача-уролога.

Будущие урологи обучаются бесплатно?

70% специалистов-урологов мы

готовим на бюджетной основе. Конечно, если человек хочет стать урологом и готов платить за это деньги, никто не вправе ему в этом отказать.

Валентин Николаевич, скажите, какого уровня сложности операции проводятся в Республике Башкортостан?

Практически все, что делается в мире, – весь спектр сложных операций мы делаем здесь. Впервые в России мы трансплантировали почку и искусственный мочевого пузырь с хорошим результатом – вернули человека к нормальной жизни. Это было в 2007 году. 18-летней девочке мы пересадили родственную почку и установили искусственный мочевого пузырь, соединили донорский орган с искусственным. За это меня удостоили общественной премии «Уникальная операция года».

Насколько в Башкирии развита онкоурология и много ли специалистов в этой области?

В свете нового приказа Минздравсоцразвития РФ онкоурология в основном возлагается на плечи урологов. Онкоурологические больные лечатся в урологических стационарах. В этой связи у нас на кафедре организован цикл обучения по онкоурологии. Врачи проходят соответствующую подготовку. Вообще, онкоурологов в республике всего четыре человека, а больных выявляется по две тысячи ежегодно. Нашей кафедрой проводятся научные исследования в области онкоурологии. Защищено несколько диссертаций, посвященных проблемам онкоурологии. Сегодня это одна из актуальных проблем современной урологии.

Какие новые методики были освоены в последнее время?

Среди новинок – брахитерапия. Рак простаты позволяет неинвазивно установить радиоактивные источники, которые убирают раковую опухоль. В предстательную железу через промежность человека устанавливаются от 50 до 100 радиоисточников, от которых исходит гамма-излучение, убивающее опухолевую ткань.



В.Н. Павлов, д.м.н., профессор, главный уролог Республики Башкортостан

Как выглядят эти источники?

Это маленькие полые титановые трубочки, запаянные с обоих концов, размером 1 × 4 мм. Опухоль уничтожается ими за три месяца. Радиоактивный источник из пациента не извлекается, каждые два месяца активность этого источника теряется, а ровно через год и вовсе будет равна нулю. Этот человек не радиоактивен, он не мешает никому вокруг, просто излечивает сам себя. При поддержке правительства Республики Башкортостан за последние четыре месяца мы сделали 20 таких операций. Обследования первых пяти пациентов, которым была сделана брахитерапия, дали положительный результат – все показатели в норме, что свидетельствует о том, что брахитерапия – очень эффективный метод. Конечно, локализованный рак на ранней стадии можно убрать, но при этом теряется качество жизни: большой разрез, длительное заживление раны, долгое послеоперационное восстановление – почти месяц человек на больничном. Брахитерапия – это удобно и безопасно. Пациенту вставляются радиоактивные источники, и уже на следующий день он выписывается. В мире этот метод лечения действует уже 30-40 лет, в России с 1998 года, в Башкортостане мы начали внедрять его только в 2009 году. Сегодня ни один диагностический тест, ни самый лучший врач не способны определить, болен ли человек раком простаты. Самый чувствительный метод – онкомаркер. Поэтому каждый мужчина 45-50 лет должен ежегодно сдавать кровь на определение простатспецифического антигена (ПСА). На сегодня в Уфе функционирует центр брахитерапии в клинике Башкирского государственного медуниверситета, где пациенты совершенно бесплатно получают дорогостоящее лечение. Только на источники излучения для одного больного из федерального бюджета тратится от 100 до 500 тысяч рублей. Аналогичный центр брахитерапии скоро откроется и в онкодиспансере.

А много таких больных?

Рак предстательной железы – одно из самых часто встречающихся заболеваний у мужчин пожилого возраста. В развитых странах с высокими показателями средней продолжительности жизни эта болезнь по распространенности стоит на первом месте. В России, например, средняя продолжительность жизни у мужчин составляет 59 лет, в то время как в Австрии – 75, а в Японии – 82. Наши мужчины не «доживают» до своего рака предстательной железы, умирают от алкоголизма, от сердечно-сосудистых проблем. Для лечения больных раком простаты у нас выполняется радикальная простатэктомия – это одна из наиболее частых урологических операций в мире. Ее делают в клинике БГМУ и Республиканской клинической больнице. Больному с локальным раком предстательной железы мы практически гарантируем выздоровление.

Как решается вопрос квотирования тех пациентов, которым на месте нет возможности оказать квалифицированную помощь? Есть ли такие больные и куда их направляют в таком случае?

Вопрос квотирования решается Минздравсоцразвития России. У нас есть квоты. И если каким-то пациентам мы не можем оказать помощь или есть узкоспециализированные центры, где больному будет лучше, мы направляем их туда. Обычно это Москва. Таких пациентов немного – в год не более пяти человек. Последний такой пациент – мальчик с врожденной аномалией уретры, у которого практически полностью отсутствовал мочеиспускательный канал. После серии неудачных операций в другой республике мы его отправили в Москву, чтобы ему сделали уретру из лучевого лоскута – это сложная микрохирургическая пластическая операция. У нас успешный опыт таких операций есть, но небольшой – мы сделали всего лишь 2-3 такие операции и на более благоприятном фоне. Поэтому решили направить ребенка в тот центр, который имеет больший опыт проведения подоб-

ных операций. Сейчас с мальчиком все в порядке.

Ваше отношение к скринингу рака предстательной железы? И как это воплощается в Башкортостане?

К сожалению, уролог и эндокринолог исключены из всеобщей программы диспансеризации людей трудоспособного возраста. Поэтому мы всеми методами пытаемся привлечь внимание мужчин к своему здоровью, чтобы каждый в обязательном порядке раз в год посещал уролога и сдавал кровь на ПСА. В целом, конечно, мы обеими руками за скрининг.

Какие программы по профилактике урологических заболеваний действуют в Республике Башкортостан?

Это программа «Мужское здоровье» (которая включает в себя в том числе и скрининг) – профилактика не только урологических заболеваний, а в целом пропаганда формирования здорового образа жизни. Мы активно работаем со СМИ. Проблемы мужчины трудоспособного возраста – это ожирение, метаболический синдром. Каждый мужчина до 40 лет должен иметь талию не больше 100 см, после 40 лет – не больше 90 см. Если талия больше метра в обхвате, то у такого мужчины в 30-40 раз выше риск получить инсульт и инфаркт. Учеными доказано, что раннее угасание половой активности у мужчины является предвестником в будущем сердечно-сосудистой катастрофы. И это тоже один из моментов профилактики урологических заболеваний – физическая и творческая активность, нормальный образ жизни. Сегодня человек не должен умирать от урологических болезней. Мы можем излечить любого урологического больного.

Валентин Николаевич, как Вы считаете, какая сегодня главная урологическая проблема?

Проблема не столько урологическая, сколько общемедицинская – повернуть человека лицом к своему здоровью. 

Всемирная Ассоциация Репродуктивной Медицины (WARM)
Клиника экстракорпорального оплодотворения
(ЭКО) «Альтравита», г. Москва, Россия



**5-й Международный конгресс
Всемирной Ассоциации Репродуктивной Медицины
WARM-2010**

**Центр Международной Торговли
10-13 октября 2010**

www.warm2010.ru

Тел./Факс: +7 (495) 726-5135

E-mail: warm2010@onlinereg.ru





ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ Урология

Текущий номер

Архив

Редакционная коллегия

Редакционный совет

Издательский дом

Контактная информация

Информация для авторов

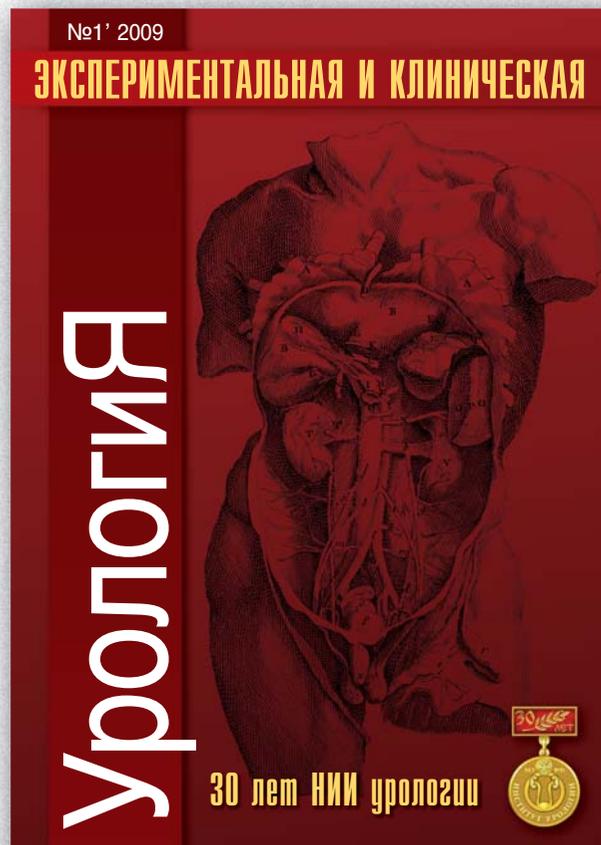
Для рекламодателей

Подписаться на журнал

Имя пользователя

Пароль

Вход в систему



www.ecuro.ru

официальный сайт журнала

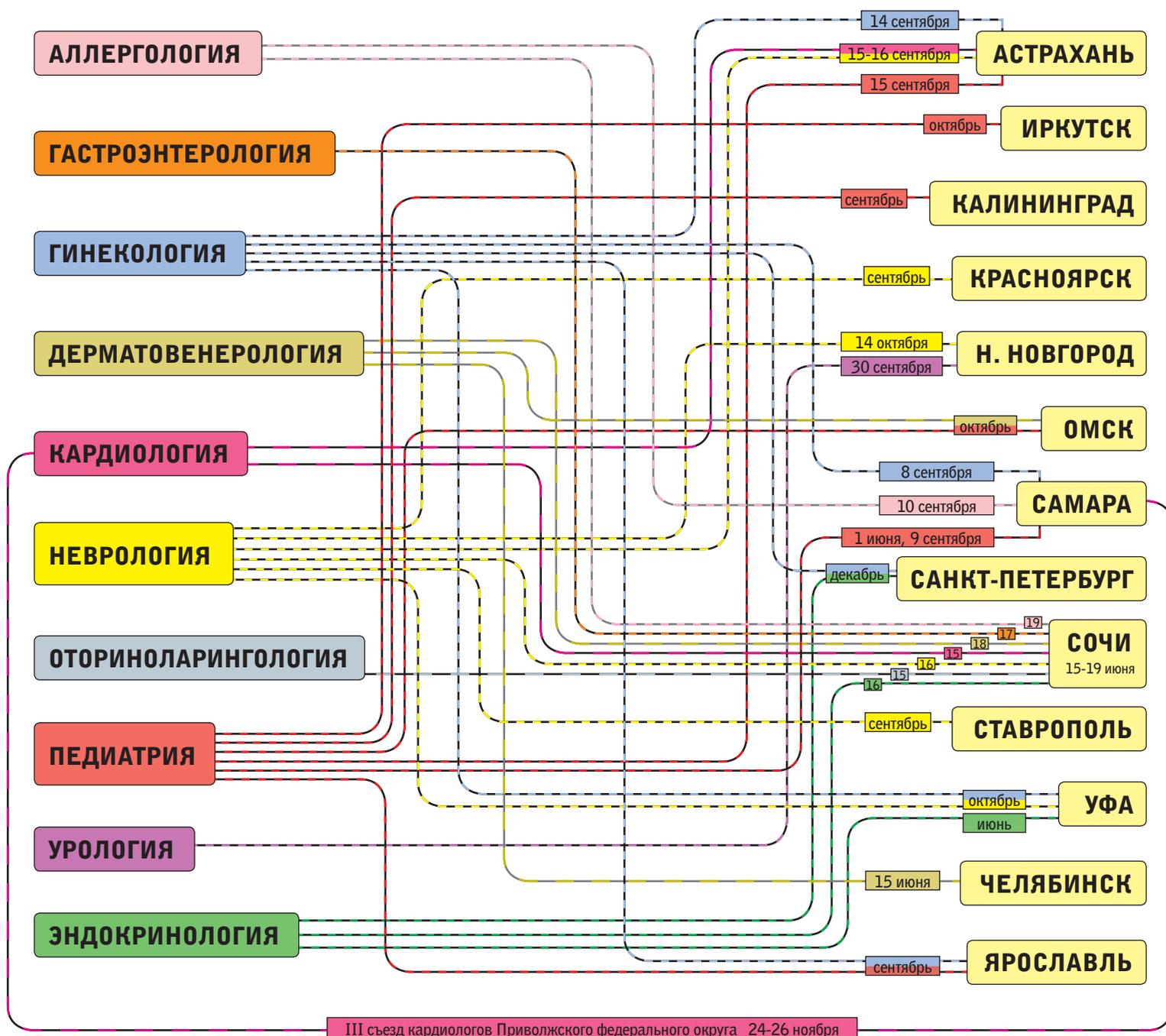
«Экспериментальная и клиническая урология»



Образовательный проект «Здоровье»

план региональных научно-практических конференций

II полугодие 2010 г.



Доказанная эффективность в терапии двух трудно поддающихся лечению опухолей: ГЦК и мПЖР*

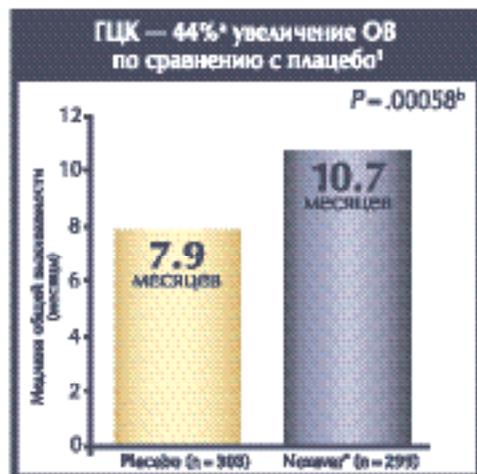


Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

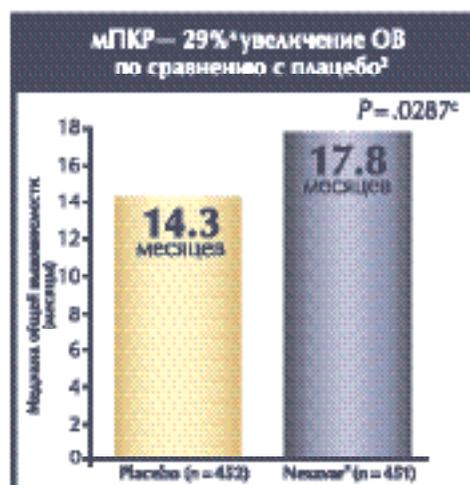
Продлевая жизнь

➤ Хорошая общая
переносимость

У пациентов, получающих
Нексавар®, большинство
побочных эффектов
были: диарея, сыпь,
алопеция и ЛГКР



* Формула: $(\frac{1.01OR-1}{1.01OR+1}) \times 100\%$
^b Статистически значимо, т.к. значение P
 ниже преопределенной границы
 О'Брайя-Флеминга .0077



^c Статистически значимо, т.к.
 значение p ниже преопределенной
 границы О'Брайя-Флеминга .037
 До запланированного плацебо-
 централизованного анализа.



***Нексавар® показан для лечения:**

➤ Пациентов, страдающих печеночно-клеточным раком
или гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК)

➤ Пациентов, страдающих метастатическим
почечно-клеточным раком

Нексавар (Nexavar)

Международное непатентованное название: сорafenиб (sorafenib)

Активная форма:

таблетки с желтой оболочкой. 1 таблетка содержит сорafenиб тозилат - 374 мг
 (содержащего 200 мг сорafenиб осолата)

Показания:

гепатоцеллюлярный и холангиоцеллюлярный рак, Печеночно-клеточный рак.

Противопоказания:

повышенная чувствительность к сорafenибу или к любому другому компоненту препарата. Беременность и период
 кормления грудью. Длительный возраст. Эффективность и безопасность препарата не установлены.

С осторожностью:

при тяжелой анемии, при артериальной гипертензии, при повышенной кровоточивости или кровотечениях в
 анамнезе, при нестабильной стенокардии, при тяжелой почечной недостаточности, при приеме совместно с препаратами
 кумаринов.

Способ применения и дозы:

рекомендуемая суточная доза сорafenиба составляет 400 мг (4 таблетки по 200 мг). Суточная доза назначается в две
 приема (2 таблетки 2 раза в сутки), либо в промежутки между приемами пищи, либо вместе с пищей, содержащей
 немного или умеренное количество жира. Таблетки проглатывают, нежевая с водой. Лечение продолжается до
 тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его непереносимого
 побочного действия.

Побочное действие:

очень часто (>1/10): диарея, кровоточивость (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта,
 ангинальная сыпь и кровотечения в головной мозг), повышение артериального давления, кожная сыпь,
 миалгия, длительно-повышенная температура, артериальная гипотензия, эритема, кожный зуд, диарея, тошнота, рвота, боль в
 животе, тромбоцитопения, увеличение уровня креатинина и мочевины, повышение утомляемости, болевой
 синдром различной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в затылке, боль в области груди,
 головная боль, боль в конечностях).

Регистрационный номер:

№ ЛСР-000983. Актуальны на время подготовки от 14.06.2009.

Относится по результату.

Подробнее информация содержится в инструкции по применению препарата.

ЗАО «БАЙЕР»

Москва,

ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2

Тел. (495) 231 12 00

www.bayerscheringpharma.ru

Нексавар®
 (сорafenиб) таблетки

СБАЛАНСИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

СОНИЗИН®

тамсулозин 

Как раньше ... **ЛЕГКО!**



- Быстро устраняет дизурию
- Не влияет на АД
- Не требует подбора дозы



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 363-3950, Факс: (495) 363-3949 e-mail: centrg-richter.ru www.g-richter.ru