

Учредитель:
ТОО «Masters Trade»
Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи
и информации РК
№12055-Ж, свид. о перерегистрации
от 14.10.2011 г.
Зарегистрированный тираж:
4000 экз.
Территория распространения:
Республика Казахстан

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:
Анохина Г.А. (Киев)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусипов А.К. (Алматы)
Дущанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изатуллаев Е.А. (Алматы)
Жусупова А.С. (Астана)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Жанузаков М.А. (Алматы)
Каменова С.У. (Алматы)
Кайшибаева Г.С. (Алматы)
Козлова И.Ю. (Астана)
Кузденбаева Р.С. (Алматы)
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)
Лепесова М.М. (Алматы)
Локшин В.Н. (Алматы)
Мамедов М.Н. (Москва)
Нургужаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Астана)
Тогизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
Карманова Нұртолкын

Журналисты:
Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Петрова Оксана

Технический редактор:
Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна

Фотографы:
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,
Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка текстов
возможна только с согласия авторов.

При использовании материалов ссылка на
источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи не
рецензируются и не возвращаются.

Редакция может не разделять мнения
авторов и консультантов.

Редакция не несет ответственности
за этику соблюдения авторских прав
в статьях.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

Рекламодатели предупреждены
редакцией об ответственности за рекламу
незарегистрированных, не разрешенных
к применению Министерством
здравоохранения РК лекарственных
средств и различных предметов
медицинского назначения.

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
050012, Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Карасай батыра, 91, оф. 4
Тел: +7 (727) 327-72-45, 292-65-66
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии
«Print House Gerona»
г. Алматы, ул. Сатпаева, 30а/3

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
тематический журнал для врачей

№ 4 (35), 2014
Урология. Нефрология

Уважаемые коллеги!



Очередной выпуск журнала «Человек и Лекарство Казахстан», посвящен урологии и нефрологии. Гостем этого номера стал генеральный секретарь Ассоциации нефрологов Казахстана, профессор К.А. Кабулбаев. В своем интервью он раскрывает проблему хронических болезней почек, делится новыми подходами по их профилактике и коррекции, позволяющих существенно замедлить прогрессирование хронических заболеваний почек, снизить риск развития осложнений.

Исследования показали, что в республике уровень распространения почечных заболеваний в 1,5–2 раза выше, чем в развитых странах. Страдают этим недугом

как дети, так и взрослые. Различные заболевания почек встречаются у 6 процентов пациентов.

Для врачей-урологов на страницах журнала мы публикуем полезную информацию – рекомендации Европейской ассоциации урологов по уролитуазу. Данные рекомендации разработаны Ассоциацией с целью помочь урологам в ведении больных с конкрементами, основываясь на данных доказательной медицины.

Актуальна в наши дни и проблема мужского здоровья. Этой теме посвящен ряд статей, такие как «Применение L-аргинина в лечении эректильной дисфункции», «Заболевания почек как клиническая «маска» андрогенного дефицита у мужчин» и др.

В Клубе нефрологов рассматривается статья по вопросам недержания мочи у женщин, где даны практические рекомендации для врачей первичного звена.

Круг поднимаемых в наших журналах проблем постоянно расширяется. И, надеемся, с учетом ваших конструктивных замечаний и пожеланий он станет еще актуальнее и интереснее.

Желаем вам, уважаемые читатели, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира

СОДЕРЖАНИЕ

ГОСТЬ РЕДАКЦИИ

Хроническая болезнь почек – проблема мультидисциплинарная!5

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Руководство Европейской ассоциации урологов по уролитуазу (EAU, 2013) (сокращенное изложение)
Guidelines on Urolithiasis European Association of Urology 20138

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Эффективность и безопасность лекарственной формы препарата «Витапрост®», таблетки, в терапии пациентов с хроническим абактериальным простатитом. Камалов А.А., Ефремов Е.А., Дорофеев С.Д., Панюшкин С.М. 18

Микробный фактор в развитии мужского бесплодия. Сабадашева Н.Н., Лысенкова Н.С.25

Альфа-1-адреноблокатор Фокусин (тамсулозин) в лечении послеоперационной острой задержки мочеиспускания. Лукьянов И.В., Марков А.В.27

Исследование эффективности препарата Леволет (левофлоксацин) у больных хроническим неспецифическим простатитом. Гурженко Ю.Н.32

КЛУБ УРОЛОГОВ: ДГПЖ – НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

Бессимптомная доброкачественная гиперплазия предстательной железы: три стороны одной проблемы. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А.39

Клинико-морфологическая характеристика ПЖ на фоне лечения ингибиторами 5-альфаредуктазы при ДГПЖ. Кульченко Н.Г., Бичерова И.А., Страчук А.Г., Гудкова И.Е.44

МУЖСКОЕ ЗДОРОВЬЕ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД

Применение L-аргинина в лечении эректильной дисфункции. Горпинченко И.И.48

Заболелания почек как клиническая «маска» андрогенного дефицита у мужчин. Тюзиков И.А.51

Сравнительная оценка эффективности препаратов группы силденафила Максигра и Виагра в клинической практике. Алчинбаев М.К., Хусаинов Т.Э., Жумабеков М.Г., Нугманов Ч.А., Дерябин Л.П., Сулейменов Е.А.58

ОБЗОРЫ

Современные подходы к медикаментозному лечению доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Супрун Э.В.63

Медико-социальная экспертиза у пациентов с хронической почечной недостаточностью. Барскова Э.Г., Гинятуллина Л.Р.68

Тамсулозин с модифицированным высвобождением и с пероральной системой контролируемого высвобождения в лечении симптомов нижних мочевых путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Клод Ц. Шульман (Claude C. Schulman)71

Изменение характера мочи. Дутов В.В.82

Место ингибиторов фосфодиэстеразы 5 в лечении эректильной дисфункции. Супрун Э.В.86

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Применение препарата Полиоксидоний в комплексной терапии хронического пиелонефрита на фоне мочекаменной болезни. Казеко Н.И., Хилькевич С.В.95

КЛУБ НЕФРОЛОГОВ: АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Недержание мочи у женщин в амбулаторной практике. Гвоздев М.Ю. 101

Оптимизация лечения пиелонефрита у беременных. Тургунова Л.Г., Умбеталина Н.С., Бачева И.В., Бачева Т.А. 105

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Мочевой синдром: диагностический поиск. Архипов Е.В., Сигитова О.Н. 110

Оценка эффективности и безопасности сиропа Цистон при мочекаменной болезни. MG Shekar Kumaran, SR Prasad, SK Mitra 114

НОВОСТИ 121

Хроническая болезнь почек – проблема мультидисциплинарная!



Патология почек среди хронических неинфекционных болезней занимает важное место из-за значительной распространенности, резкого снижения качества жизни, высокой смертности и приводит к необходимости применения дорогостоящих методов заместительной терапии в терминальной стадии – диализа и пересадки почки.

О проблеме «Хронических болезней почек», о подходах к профилактике и коррекции, позволяющих существенно замедлить прогрессирование хронических заболеваний почек, снизить риск развития осложнений и затраты на лечение, о современных методах диагностики и фармакотерапии, нефропротективной терапии и ЗПТ мы попросили рассказать профессора К.А. Кабулбаева, генерального секретаря Ассоциации нефрологов Казахстана.

– Кайрат Абдуллаевич, насколько актуальна проблема хронических болезней почек для Казахстана?

– Если во всем мире «Хронические болезни почек» являются актуальной проблемой современной медицины, то для Казахстана это вдвойне актуальная тема. С одной стороны это обусловлено гипердиагностикой, т.е. констатацией болезни, при ее отсутствии в действительности, это так называемый «хронический пиелонефрит». Наверняка вы когда-либо слышали этот диагноз от своих знакомых или других собеседников. Такая ошибочная диагностика встречается к сожалению часто, и этой теме мы должны посвятить отдельное время. С другой стороны – это истинная хроническая болезнь почек, которая зачастую протекает без каких-либо внешних проявлений и ее наиболее частыми причинами являются довольно распространенные болезни, такие как артериальная гипертензия и сахарный диабет. Для распознавания хронической болезни почек достаточно провести несколько простых лабораторных исследований – общий анализ мочи, определение уровня креатинина в крови с последующим математическим расчетом скорости клубочковой фильтрации по формулам.

– Какова миссия Ассоциации нефрологов Казахстана?

– Ассоциация нефрологов Казахстана (АНК) – это общественная организация, организованная в 2005 году и объединяющая в своих рядах всех специалистов Казахстана в области нефрологии, включая такие ее разделы, как диализ и трансплантацию почек. Основоположником, первым и ныне действующим Президентом Ассоциации является ведущий нефролог нашей страны профессор Канатбаева Асия Бакишевна. Основной миссией Ассоциации является объединение врачей-нефрологов Казахстана с целью проведения образовательных, научных программ и оказания нашим коллегам консультативной помощи в диагностике и лечении пациентов с патологией почек. А если это разложить на реальные шаги, то они складываются из организованных Международных конференций «Дни нефрологии в Казахстане» – каждые 2 года, «Казахско-Турецкий нефрологический семинар» – ежегодно, «Школа нефролога» – ежемесячно, выездные конференции в городах Казахстана – Актобе, Шымкент, Усть-Каменогорск, Семей, Астана, Караганда, Тараз, Талды-Корган, Атырау, Уральск, консультации по вопросам нефрологии в различных медицинских учреждениях, по телемедицине, научные исследования по маркерам повреждения почек, вопросам распространенности заболеваний почек в Казахстане – скрининг 2007 года и многое другое.

– Скрининг, проведенный Ассоциацией нефрологов РК в 2007 году, показал, что у 6% населения РК имеется 50%-ное снижение функций почек с дальнейшим прогрессированием до хронической почечной недостаточности. Каков процент выявления на сегодня?

– Действительно, если вдуматься в эти цифры, то 6% населения со сниженной наполовину функцией почек – это немало. Повторных аналогичных скринингов мы не проводили в силу масштабности и затратности такого проекта. Однако мы можем предполагать логически, что если во всем мире, в том числе и в Казахстане увеличивается число пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом, а также в связи с улучшением уровня медицины идет общее старение населения, то и частота хронических болезней почек будут иметь тенденцию к увеличению.

– Успех в лечении почечных пациентов во многом зависит от своевременной диагностики. Какие инновационные методы диагностики внедрены в Казахстане?

– До сих пор мы с вами говорили о хронических болезнях почек вследствие длительной артериальной гипертензии и сахарного диабета и методы их диагностики повторяются простые – это определение уровня креатинина в крови и расчет скорости клубочковой фильтрации. К сожалению, длительное время это исследование пренебрегается и ХБП остается нераспознанной.

В противовес этому – собственно болезни почек, или их можно назвать первичными заболеваниями почек, начинаются ярко – с появления отеков, изменения цвета мочи, патологических изменений в анализах мочи и крови. Это большая группа иммунных заболеваний почек – гломерулопатии. Они внешне хоть и похожи между собой, на самом деле имеют тонкие отличия на уровне клеточных структур почек. Для диагностики этих тонких отличий гломерулопатий мы внедрили биопсию почек и морфологическое исследование ткани почки, ведь от морфологического варианта гломерулонефрита зависят течение болезни, подбор лечения и прогноз, несмотря порой на одинаковую клиническую картину. Благодаря этим исследованиям и точной диагностике мы полностью отвечаем принципам доказательной медицины, когда подобранная терапия является обоснованной. Для наших пациентов это очень важно, так как препараты для лечения гломерулонефритов могут иметь серьезные побочные эффекты, и необоснованное их назначение нарушит главную задачу медицины всех времен и народов – «не навреди».

– Безопасна ли чрескожная биопсия почек у детей?

– Все в нашей жизни относительно, а в медицине тем более приходится постоянно делать выбор, взвешивать «за» и «против». Что касается проведения биопсии почек взрослым и детям – конечная цель, преследующая точную диагностику болезни почек и правильный выбор лечения, перевешивает возможные осложнения, которые к счастью в нашей практике встречаются очень редко и являются незначительными.

– Насколько в нашей республике развита нефропротективная терапия?

– Вы затронули основу основ лечения хронической болезни почек. Нефропротективная, т.е. оберегающая, защищающая почки терапия включает антигипертензивные препараты группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина-II (БРА). Доступность этой терапии несомненно высока для пациентов нашей республики, тем более многие из них по бесплатным рецептам, выдаваемым по месту жительства. А вот развитость этой терапии зачастую зависит от своевременной диагностики артериальной гипертензии и своевременном начале ее лечения, так как длительное время существовали такие понятия, как «рабочее давление», «возрастное давление», которые вводили в заблуждение пациентов и они оставались без лечения такого серьезного заболевания, как артериальная гипертензия – бомбы замедленного действия.

– Расскажите, пожалуйста, об инновациях в диализной службе.

– Инновации в диализной службе идут семимильными шагами и современные машины для диализа аналогично iPhone-5 имеют массу расширенных функций для удобства врача и для пациента. Необходимо заметить, что все эти инновации не обошли и рынок диализных служб Казахстана и число диализных центров растет с каждым годом на десятки. Однако важно отметить, что на переднем плане всех инноваций должен оставаться грамотный врач с комплексным подходом к решению проблемы пациента.

– Исход операции во многом зависит от ведения пациентов на гемодиализе (искусственная почка) и после пересадки почки. Как Вы считаете, данный вопрос решен в Казахстане?

– Трудно удовлетвориться результатами, если есть даже один смертельный случай. А такие случаи имеют место и среди результатов развитых западных стран. Поэтому всем нефрологам мира есть над чем работать и куда стремиться в этом вопросе.

– Насколько доступно лечение аппаратом «искусственная почка» нуждающимся в этом пациентам в Казахстане?

– Как я уже говорил, число диализных центров только за последний год выросло на несколько десятков. Если лет 15 назад имелись случаи отказа для проведения гемодиализа, то в настоящее время об этом не может идти и речи, т.е. диализ доступен для всех нуждающихся в этой терапии пациентам.

– Немецкие врачи очень взвешенно относятся к медикаментозной терапии. Имеет ли место в Казахстане необоснованная антибактериальная терапия?

– Имеет, но к счастью все меньше и меньше. Я думаю это влияние и внедрение в нашу клиническую практику принципов доказательной медицины и лечение согласно клиническим протоколам.

– **Может ли бесконтрольный прием препаратов кальция стать причиной «фарфоровых костей, каменного сердца»? Возможно ли предотвратить фосфорно-кальциевые нарушения? Насколько препараты для снижения фосфора доступны для наших пациентов?**

– Для людей со здоровыми почками препараты витамина Д и кальция могут оказаться полезными, если их концентрация в организме снижена. Что касается приема их пациентами со сниженной функцией почек – это весьма сложный вопрос, в плане того, что при некоторых состояниях их нужно принимать, а при некоторых состояниях они вредны и, как вы сами сказали, могут привести к развитию «каменного сердца» и «фарфоровых костей». Здесь нужен индивидуальный подход к конкретному пациенту.

Фосфорно-кальциевые нарушения легче и лучше корректировать на ранних этапах хронической болезни почек, так как запущенные нарушения фосфорно-кальциевого обмена ведут к кальцификации мягких тканей и стенок сосудов, обуславливая сердечно-сосудистые осложнения и высокую смертность среди пациентов с ХБП, особенно в терминальной стадии.

С помощью гипофосфатной диеты очень трудно добиться успеха и зачастую пациенты нуждаются в назначении препаратов, связывающих фосфор в кишечнике. Так как высокий уровень фосфора в организме в настоящее время приравнивается к токсину, мы обязаны бороться с ним. Однако выбор фосфорсвязывающих препаратов в настоящее время невелик, хотя на нашем рынке имеется достаточно эффективный инновационный препарат, доступность которого для пациентов на диализе вызывает больше вопросов, чем ответов. В частности, если этот препарат имеется в арсенале лекарств диализного центра, то он может выдаваться пациенту лишь в дни проведения гемодиализа, т.е. 3 раза в неделю, тогда как требуется его постоянный прием. В этом случае либо диализному центру не оплачивается стоимость лекарств, принимаемых пациентом в дни, свободные от диализа, либо пациент должен сам позаботиться об их приобретении. Эта проблема всплыла буквально недавно, в связи с новыми стандартами оказания нефрологической помощи пациентам и пока случаев самостоятельного приобретения лекарств пациентами еще не было. Думаю, вопрос решаемый и будет в скором времени разрешен в пользу пациентов.

– **Вы проходили стажировку в ведущих клиниках Германии, Швейцарии. Сопоставимо ли лечение заболеваний почек в Казахстане с тем, что применяется в развитых странах?**

– Действительно, мне посчастливилось стажироваться и работать достаточное время в Университетских клиниках Германии и Швейцарии.

За исключением редких заболеваний и особых случаев, которые требуют сложных исследований (в

основном генетических), диагностический спектр, существующий в настоящее время в Казахстане, особенно после внедрения биопсии почки и морфологического исследования позволяет верифицировать достаточно точный диагноз и начать обоснованное и требуемое лечение. Но необходимо отметить, что такой вид диагностики и лечение проводятся в считанных клиниках нашей страны и к моему удивлению их пока не относят в категорию ВСМП, хотя более высокоспециализированной помощи, чем дифференцированное лечение по морфологическим вариантам, в мировой практике нефрологии пока не существует.

– **Диализ, трансплантация – высокозатратные, жизненно необходимые процедуры. Какие профилактические меры необходимо выполнять, чтобы не доводить заболевание до терминальной стадии?**

– Скажу несколько советов от нефролога, чтобы сохранить почки здоровыми или не доводить до терминальной стадии ХБП:

- не злоупотреблять соленой пищей;
- контролировать АД и уровень сахара, а при их повышении начать лечение с достижением целевых значений АД и глюкозы в крови;
- если выявлено гломерулярное заболевание почек, то как правило они требуют длительного лечения, зато сохраняете функцию почек;
- не злоупотреблять лекарствами, потенциально токсичными для почек: НПВП и анальгетики, контрастные вещества, некоторые известные антибиотики и множество БАДов и трав с неизвестными на почки действиями;
- знать свой уровень креатинина крови и уметь считать СКФ, который для современного человека не представляет сложности – программы для расчета СКФ доступны в интернете, в телефонах и других гаджетах;
- и не устану твердить о вреде курения, о злоупотреблении алкоголем, о необходимости в нашей жизни физической активности и позитивного настроения.

– **Несмотря на очевидный прогресс в нефрологии, какие вопросы остаются нерешенными и кардинально важными в нынешней ситуации?**

– Достижения и прогресс в нефрологии Казахстана действительно очевидны и внушают надежду. Но, на мой взгляд, кардинально важным и пока еще не до конца решенным остается вопрос кадровой обеспеченности нефрологами, умеющими и лечить гломерулонефриты, и проводить диализ, и вести пациента после трансплантации почки.

– **Спасибо за интересную и содержательную беседу.**

Беседовала Айгуль Рахметова

Руководство Европейской ассоциации урологов по уrolитиазу (EAU, 2013) (сокращенное изложение)

Guidelines on Urolithiasis European Association of Urology 2013

C. Türk (chair), T. Knoll (vice-chair), A. Petrik, K. Sarica, A. Skolarikos, M. Straub, C. Seitz

1. Введение

Группа по составлению рекомендаций Европейской ассоциации урологов по мочекаменной болезни (МКБ) разработала данные рекомендации, чтобы помочь урологам в ведении больных с конкрементами, основываясь на данных доказательной медицины, а также способствовать внедрению указанных рекомендаций в клиническую практику. Документ полно и всесторонне раскрывает большинство аспектов этого заболевания. Несмотря на научные и технические достижения, большое число людей продолжает страдать от МКБ. Рабочая группа принимала во внимание разную степень доступности медицинского обеспечения в регионах.

2. Классификация камней

Конкременты можно классифицировать по следующим критериям: размер, локализация, рентгенологические характеристики, этиология, минералогический состав и степень риска повторного камнеобразования.

2.1. Размер камней

Как правило, размер конкремента обозначается в миллиметрах, с указанием 1 или 2 измерений. Также конкременты можно подразделить на группы размером <5,5–10, 10–20 и >20 мм.

2.2. Локализация конкремента

Конкременты можно классифициро-

Таблица 1. Уровень достоверности

Тип доказательств	LE
Получены методом мета-анализа рандомизированных исследований	1a
Получены на основании как минимум одного рандомизированного исследования	1b
Получены на основании одного методически правильного контролируемого нерандомизированного исследования	2a
Получены на основании как минимум одного методически правильного квазиэкспериментального исследования другого типа	2b
Получены на основании методически правильных неэкспериментальных исследований, таких как сравнительные анализы, корреляционные исследования, или описаний отдельных клинических случаев	3
Основаны на отчетах экспертной комиссии либо на мнениях или клиническом опыте авторитетных специалистов	4

Примечание: LE – уровень доказательности

вать согласно анатомической локализации: в верхней, средней или нижней чашечке; в почечной лоханке; в верхнем, среднем или дистальном отделе мочеточника и мочевом пузыре.

2.3. Рентгенологические характеристики

Камни можно классифицировать в соответствии с их изображением на обзорном снимке органов мочевой системы (табл. 3), которое зависит от их минерального состава. При проведении компьютерной томографии (КТ) без контрастирования для классификации можно использовать шкалу единиц Хаунсфилда, поскольку КТ представляет информацию о плотности конкремента и его структуре, что непосредственно влияет на выбор тактики лечения.

Таблица 2. Степень рекомендаций

Тип рекомендаций	GR
Основаны на качественных и непротиворечивых клинических исследованиях, касающихся соответствующих рекомендаций и включающих как минимум одно рандомизированное исследование	A
Основаны на проведенных клинических исследованиях хорошего качества, но без рандомизации	B
Даны без прямого подтверждения качественными клиническими исследованиями	C

Примечание: GR – класс рекомендаций

Таблица 3. Рентгенологические характеристики

Рентгеноконтрастный конкремент	Плохая рентгеноконтрастность	Рентгенонегативный конкремент
Дигидрат оксалата кальция	Фосфат магния аммония	Мочевая кислота
Моногидрат оксалата кальция	Апатит	Урат аммония
Фосфаты кальция	Цистин	Ксантин
		2,8-дигидроксиадеин
		Лекарственные конкременты

2.4. Этиология формирования камней

Конкременты можно подразделить на те, которые образовались вследствие инфекции (инфекционные), и те, которые не были вызваны инфекцией (неинфекционные), а также конкременты, возникшие вследствие генетических нарушений, и конкременты, образовавшиеся как побочное явление при приеме лекарств (лекарственные).

Классификация конкрементов на основе их этиологии

Неинфекционные конкременты:

- оксалат кальция;
- фосфат кальция (включая брусит и апатит);
- мочевая кислота.

Инфекционные конкременты:

- фосфат магния аммония;
- апатит;
- урат аммония.

Генетические причины:

- цистин;
- ксантин;
- 2,8-дигидроксиадеин.

Лекарственные конкременты.

2.5. Минералогический состав камней

Важным фактором образования конкрементов является обмен веществ, поэтому для исключения каких-либо нарушений необходимо провести оценку метаболизма. Кроме того, правильный анализ конкремента в отношении каких-либо нарушений обмена веществ служит основой для принятия дальнейших решений по диагностике и лечению. Зачастую конкременты состоят из различных веществ. Клинически наиболее значимые вещества и их минеральные составляющие перечислены в табл. 4.

2.6. Группы риска камнеобразования

Степень риска камнеобразования представляет особый интерес, поскольку определяет не только вероятность рецидива или роста конкрементов, но и необходимость медикаментозного лечения.

Примерно у 50% больных с рецидивирующим течением МКБ на протяжении всей жизни наблюдается лишь 1 рецидив камнеобразо-

вания. Большое количество рецидивов отмечается в немногих более 10% всех случаев МКБ. Степень риска повторного камнеобразования определяется видом конкремента и тяжестью заболевания.

Высокий риск камнеобразования

Общие факторы:

- развитие МКБ в раннем возрасте (особенно у детей и подростков);
- семейный анамнез МКБ;
- брусит в составе конкрементов ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$);
- мочевая кислота и урат в составе конкрементов;
- инфекционные конкременты;
- единственная почка (сама по себе единственная почка не обладает повышенным риском повторного камнеобразования, однако профилактика возможного рецидива при этом имеет большое значение).

Заболевания, связанные с развитием МКБ:

- гиперпаратиреозидизм;
- нефрокальциноз (НК);
- гастроинтестинальные заболевания (еюноилеальный обходной анастомоз, резекция кишечника, болезнь Крона, мальабсорбция, кишечная гипероксалурия после отведения мочи);
- саркоидоз.

Генетические причины МКБ:

- цистинурия (тип А, В и АВ);
- первичная гипероксалурия (ПГ);
- почечный тубулярный ацидоз (ПТА) тип I;
- 2,8-дигидроксиадеин;
- ксантинурия;
- синдром Леша-Нихена;
- муковисцидоз.

Лекарственные препараты, способствующие камнеобразованию.

Анатомические отклонения, способствующие камнеобразованию:

- медулярная губчатая почка (тубулярная эктазия);
- обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента;
- дивертикул чашечки, киста чашечки;
- стриктура мочеточника;

Таблица 4. Состав конкремента

Химическое название	Минералогическое название	Химическая формула
Моногидрат оксалата кальция	Вевеллит	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$
Дигидрат оксалата кальция	Вевеллит	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Фосфат кальция	Апатит	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$
Гидроксифосфат кальция	Гидроксиапатит	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$
Фосфат b-трикальция	Витлокит	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$
Фосфат карбоната апатит	Даллит	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$
Гидрогенфосфат кальция	Брушит	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Карбонат кальция	Арагонит	CaCO_3
Фосфат октакальция		$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$
Дигидрат мочевой кислоты	Урицит	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$
Урат аммония		$\text{NH}_4\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$
Моногидрат урата натриевой кислоты		$\text{NaC}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$
Фосфат магния аммония	Струвит	$\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$
Гидрогенфосфат магния тригидрат	Ньюберит	$\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$
Фосфат магния аммония моногидрат	Дитмарит	$\text{MgNH}_4(\text{PO}_4) \cdot \text{H}_2\text{O}$
Цистин		$[\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}]_2$
Гипс	Дигидрат сульфата кальция Тетрагидрат фосфата цинка	$\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ $\text{Zn}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$
Ксантин		
2,8-дигидроксиадеин		
Белковые		
Холестерол		
Кальцит		
Урат калия		
Фосфат тримагнезии		
Меламин		
Матрикс		
Лекарственные конкременты	Активные компоненты кристаллизации в моче	
Субстанции, наносящие вред составу мочи		
Инородное тело конкремента		

- пузырно-мочеточниково-почечный рефлюкс;
- подковообразная почка;
- уретероцеле.

3. Диагностика

3.1. Диагностическая визуализация

У пациентов с конкрементами в почках обычно присутствуют боль в пояснице, рвота, иногда лихорадка, но течение заболевания может быть и бессимптомным. Стандартное обследование включает подробное

изучение истории болезни и врачебный осмотр.

В качестве первичной процедуры следует назначать ультразвуковое исследование (УЗИ), так как оно безопасно (не используется радиоактивное излучение), воспроизводимо и является недорогим методом обнаружения конкрементов. УЗИ позволяет выявить конкременты в чашечках, лоханке, лоханочно-мочеточниковом и пузырно-мочеточниковом сегментах, а также диагностировать расширение верхних мочевыводящих путей. При диагностике почечных конкрементов раз-

Рекомендация	LE	GR
Пациентам с высокой температурой тела и единственной почкой, а также когда диагноз МКБ вызывает сомнение, показано немедленное проведение визуализирующей диагностики	4	A

Рекомендация	LE	GR
Для подтверждения диагноза у пациента с острой болью в боку следует проводить КТ без контрастирования, поскольку она более эффективна, чем внутренняя урография	1a	A

Рекомендация	LE	GR
При планировании лечения конкрементов почек назначается контрастное исследование (контрастная КТ или внутривенная урография)	3	A

Примечание: * - рекомендация отнесена к более высокому уровню доказательности по согласованному мнению рабочей группы

мером > 5 мм чувствительность УЗИ составляет 96%, а специфичность – почти 100%. При диагностике всех конкрементов (любой локализации) чувствительность и специфичность УЗИ оказываются ниже – 78 и 31% соответственно.

Чувствительность и специфичность обзорного снимка органов мочевой системы составляют 44-77 и 80-88% соответственно. Не следует назначать обзорный снимок, если планируется проведение КТ без контрастирования. Тем не менее обзорный снимок может быть полезен для дифференциации рентгеннегативных и рентгенконтрастных конкрементов и для их сопоставления во время последующего наблюдения.

3.2. Лабораторная диагностика

Всем пациентам с неотложными проявлениями МКБ наряду с методами визуализации необходимо назначать сокращенное биохимическое исследование мочи и крови. На данном этапе рекомендации одинаковые для пациентов группы как низкого, так и высокого риска.

3.2.1. Основные плановые анализы у неэкстренных больных с МКБ

Биохимические исследования назначаются всем пациентам с МКБ практически в одинаковом объеме. Однако неэкстренным пациентам можно не проводить исследование

Таблица 5. Рекомендации: основные лабораторные анализы у экстренных больных с МКБ

Моча	GR
Анализ осадка мочи/анализ с помощью тест-полоски - эритроциты - лейкоциты - нитриты - pH мочи (приблизительное значение)	A*
Бактериальный посев или микроскопическое исследование мочи	A
Кровь	
Анализ сыворотки крови: - креатинин - мочевая кислота - ионизированный кальций - натрий - калий	A*
Общий анализ крови СРБ	A*
При планировании или вероятности инвазивного лечения: Коагулограмма (активированное частичное тромбопластиновое время и международное нормализованное отношение)	A*

Примечание: * - рекомендация отнесена к более высокому уровню доказательности по согласованному мнению рабочей группы; СРБ – С-реактивный белок

на натрий, калий, СРБ и коагулограмму. Более тщательному обследованию следует подвергать только пациентов с высоким риском повторного камнеобразования. Специфическая оценка метаболизма с учетом состава конкрементов рассматривается в разд. 11.

Самым простым способом поставить правильный диагноз считается анализ отошедшего конкремента с помощью достоверного аналитического метода (разд. 2.5). На основании его минералогического состава можно определить возможные нарушения обмена веществ. К достоверным аналитическим методам относятся инфракрасная спектроскопия и дифракция рентгеновских лучей.

Рекомендации	GR
При почечной колике следует незамедлительно купировать болевой синдром	A
При выборе препарата 1-й линии терапии следует по мере возможности отдавать предпочтение НПВП	A

4. Лечение пациента с почечной коликой

4.1. Почечная колика

4.1.1. Купирование боли

Первый этап лечения при почечной колике – купирование боли.

Клинические исследования однозначно продемонстрировали, что нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (например, диклофенак) эффективно купируют боль у пациентов с почечной коликой. Эти препараты при почечной колике значительно эффективнее опиатов, и у пациентов, принимающих НПВП, достигается большее снижение боли и реже требуется дальнейшая анальгезия в кратчайшие сроки.

Если все же назначается опиат, рекомендуется не останавливать выбор на петидине в связи с тем, что опиаты, и особенно петидин, чаще вызывают рвоту по сравнению с НПВП и чаще требуют продолжения анальгезии.

4.1.3. Рекомендации по обезболиванию при почечной колике

Препарат	LE	GR
Первая линия: лечение следует начинать с назначения таких НПВП, как диклофенак*, индометацин или ибупрофен**	1b	A
Вторая линия: гидроморфин, пентазоцин или трамадол	4	C
Для купирования повторных приступов боли рекомендуется назначать α-блокаторы	1a	A

Примечания: * - неблагоприятно влияет на скорость клубочковой фильтрации у пациентов с почечной недостаточностью (LE2a); ** - рекомендовано купировать повторные приступы боли после колики

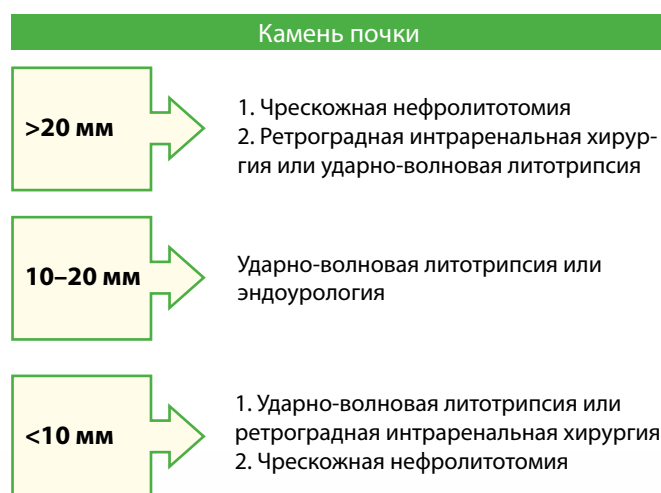


Рисунок 1. Алгоритм лечения почечных конкрементов

11. Метаболическая оценка и предотвращение рецидива

Таблица 6. Нормы лабораторных показателей крови у взрослых

Показатели	Референтные значения
Креатинин	20-100 мкмоль/л
Натрий	135-145 мкмоль/л
Калий	3,5-5,5 мкмоль/л
Кальций	2,0-2,5 ммоль/л (общий кальций) 1,12-1,32 ммоль/л (ионизированный кальций)
Мочевая кислота	119-380 мкмоль/л
Хлориды	98-112 ммоль/л
Фосфат	0,81-1,29 ммоль/л
Кислотно-основное состояние	H 7,35-7,45 pO ₂ 80-90 мм рт.ст. pCO ₂ 35-45 мм рт.ст. HCO ₃ 22-26 ммоль/л Избыток оснований ±2 ммоль/л

Таблица 7. Нормы лабораторных показателей мочи у взрослых

Показатели	Референтные и предельно допустимые значения
pH	Постоянный уровень >5,8 Постоянный уровень >7,0 Постоянный уровень ≤5,8
Относительная плотность	>1,010
Креатинин, ммоль/сут	7-13 (женщины) 13-18 (мужчины)
Кальций, ммоль/сут	>5,0 ≥8,0
Оксалат, ммоль/сут	>0,5 0,45-0,85 ≥1,0
Мочевая кислота, ммоль/сут	>4,0 (женщины) 5 (мужчины)
Цитрат, ммоль/сут	< 2,5
Магний, ммоль/сут	< 3,0
Неорганический фосфат, ммоль/сут	> 35
Аммоний, ммоль/сут	> 50
Цистин, ммоль/сут	> 0,8

Таблица 8. Референтные показатели у детей (отношение растворимого вещества к креатинину в разовой порции мочи)

Параметр/возраст пациента	Соотношение раствора к креатинину	
Кальций	Моль/моль	Мг/мг
<12 месяцев	<2	0,81
1-3 года	<1,5	0,53
1-5 лет	<1,1	0,39
5-7 лет	<0,8	0,28
>7 лет	<0,6	0,21
Оксалат	Ммоль/моль	Мг/г
0-6 месяцев	<325-360	288-260
7-24 месяца	<132-174	110-139
2-5 лет	<98-101	80
5-14 лет	<70-82	60-65
>16 лет	<40	32
Цитрат	Моль/моль	г/г
0-5 лет	> 0,25	0,42
>5 лет	> 0,15	0,25
Магний	Моль/моль	г/г
	> 0,63	> 0,13
Мочевая кислота	< 0,56 мг/дл на СКФ (уровень х креатинин плазмы)	
> 2 лет		

Таблица 9. Экскреция с мочой (в 24-часовых образцах мочи)

Экскреция кальция		Экскреция цитрата		Экскреция цистина		Экскреция оксалата		Экскреция урата	
Все возрастные группы	<0,1 ммоль/кг/сут <4 мг/кг/сут	Все возрастные группы	Мальчики	<10 лет	>5,5 ммоль/1,73 м²/сут >13мг/1,73 м²/сут	Все возрастные группы	>0,5 ммоль/1,73 м²/сут >45 мг/1,73 м²/сут	<1 года	<70 мкмоль/кг/сут <13 мг/кг/сут
			>1,9 ммоль/1,73 м²/сут >365 мг/1,73 м²/сут					>5 лет	<65 мкмоль/кг/сут <11мг/кг/сут
			Девочки					>10 лет	>200 мкмоль/1,73 м²/сут >48 мг/1,73 м²/сут
			>1,6 ммоль/1,73 м²/сут >310 мг/1,73 м²/сут						

Таблица 10. Общие профилактические мероприятия

Употребление жидкости	Количество жидкости: 2,5-3,0 л/сут Равномерное потребление жидкости в течение дня Напитки с нейтральным рН Диурез: 2,0-2,5 л/сут Удельный вес мочи: <1010
Рекомендации по сбалансированному питанию	Сбалансированное питание* Большое количество овощей и клетчатки Норма потребления кальция: 1-1,2 г/сут Ограничение потребления NaCl: 4-5 г/сут Ограниченное потребление белков животного происхождения: 0,8-1,0 г/кг/сут
Рекомендации по образу жизни для устранения общих факторов риска	ИМТ: 18-25 кг/м ² (целевое значение для взрослых, не относится к детям) Избегайте стрессовых ситуаций Обеспечивайте достаточную физическую активность Не допускайте обезвоживания организма

Примечание: * - избегайте чрезмерного потребления витаминных препаратов

11.4.4. Рекомендации по медикаментозному лечению пациентов со специфическими нарушениями состава мочи

Показатели мочи	Рекомендуемое лечение	LE	GR
Гиперкальциурия	Тиазид+цитрат калия	1a	A
Гипероксалурия	Ограничение потребления оксалата	2b	A
Кишечная гипероксалурия	Калия цитрат	3-4	C
	Препараты кальция	2	B
	Абсорбция оксалата	3	B
Гипоцитратурия	Цитрат калия	1b	A
Высокое содержание натрия	Ограниченное потребление соли	1b	A
Низкий объем выделяемой мочи	Увеличение потребления жидкости	1b	A
Содержание мочевины, свидетельствующее о высоком потреблении животных белков	Ограничение потребления животных белков	1b	A
Нарушений не обнаружено	Употребление большого количества жидкости	2b	B

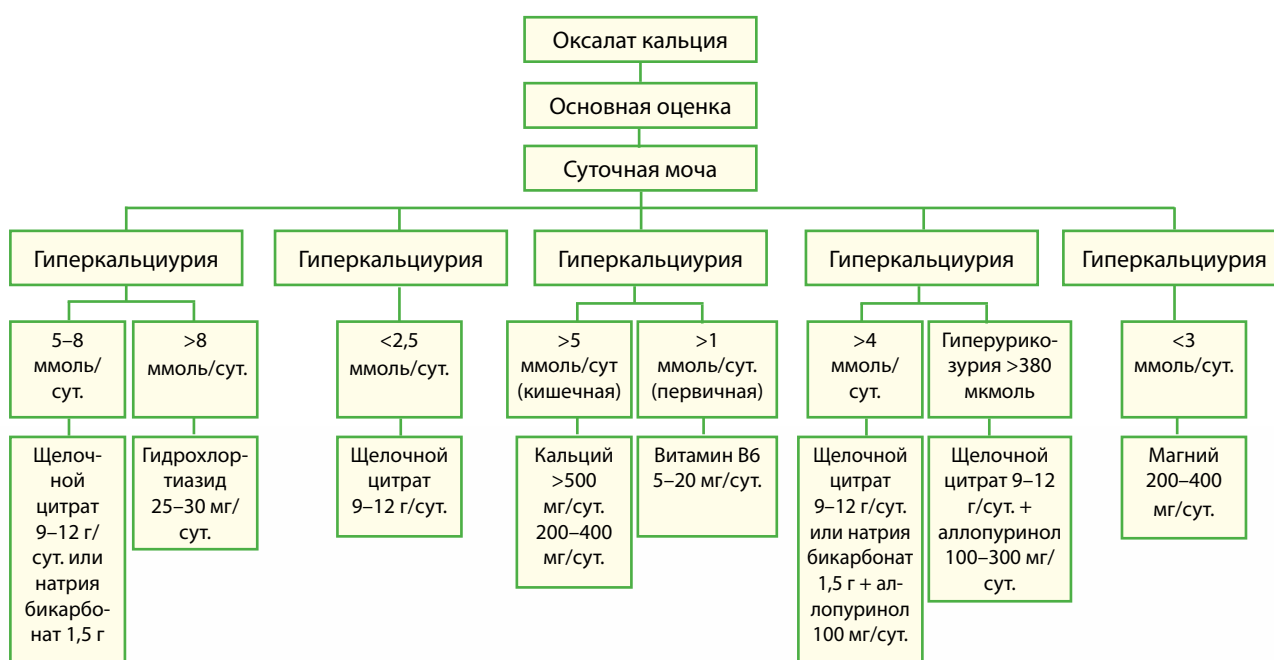


Рисунок 2. Диагностический и терапевтический алгоритм при конкрементах (оксалат кальция)

Примечание: не назначать препараты магния пациентам с почечной недостаточностью.

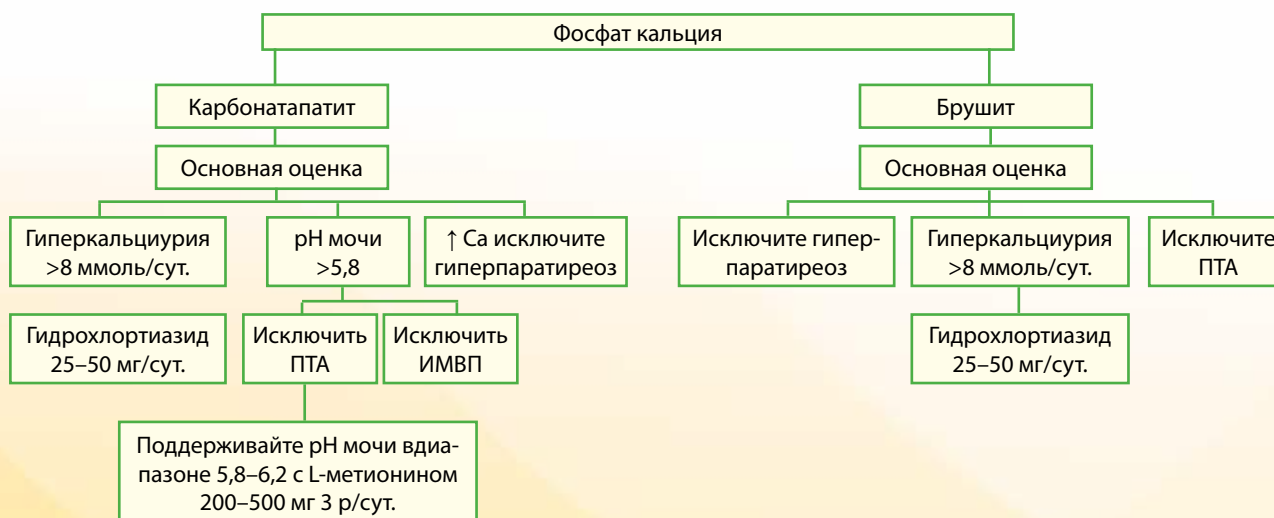


Рисунок 3. Диагностический и терапевтический алгоритм при фосфат-кальциевых конкрементах

Примечание: ИМВП – инфекции мочевыводящих путей.

Рекомендации по лечению фосфат-кальциевых конкрементов

Риск-фактор (моча)	Рекомендуемое лечение	LE	GR
Гиперкальциурия	Тиазиды	1a	A
Ненормальный уровень pH мочи	Ацидификация	3-4	C
ИМВП	Антибиотики	3-4	C
Первичная гипероксалурия	Пиридоксин	3	B
Кишечная гипероксалурия	Калия цитрат	3-4	C
	Препараты кальция	2	B
	Абсорбция оксалата	3	B
Небольшой объем мочи	Увеличение потребления жидкости	1b	A

11.6.3. Первичная гипероксалурия

Пациентов с ПГ следует направлять в специализированные клиники, так как для успешного лечения требуются междисциплинарный подход и большой опыт. Главная цель терапии заключается в снижении эндогенного образования оксалата, которое у пациентов с ПГ чрезвычайно повышено. Примерно у трети пациентов с ПГ 1-го типа можно достичь нормализации или значительного снижения выведения оксалата с мочой с помощью пиридоксина. Нормальное разведение мочи достигается при повышении потребления жидкости до 3,5-4,0 л в день для взрослых (для детей – 1,5 л/м² поверхности тела) и равномерном потреблении жидкости в течение дня.

К медикаментозным способам предотвращения кристаллизации оксалата кальция относятся диуретики, щелочные цитраты и магний. Тем не менее при терминальной стадии почечной недостаточности для лечения ПГ необходима одновременная трансплантация печени и почки.

Схемы лечения включают:

- пиридоксин при ПГ 1-го типа: 5-20 мг/кг/сут в зависимости от выведения оксалата с мочой и переносимости лечения пациентом;
- щелочной цитрат: 9-12 г/сут для взрослых, 0,1-1,5 мЭкв/кг/сут для детей;
- магний 200-400 мг/сут (терапия магнием противопоказана при почечной недостаточности).

Риск-фактор (моча)	Рекомендуемое лечение	LE	GR
Первичная гиперкальциурия	Пиридоксин	1a	B

11.6.4. Кишечная гипероксалурия

Кишечная гипероксалурия – характерное заболевание у пациентов с нарушением всасывания жиров в кишечнике. Это заболевание, связанное с высоким риском камнеобразования, может развиваться после резекции кишечника, наложения еюноилеального обходного анастомоза для лечения ожирения, при болезни Крона и недостаточности поджелудочной железы. Снижение всасывания жирных кислот приводит к потере кальция. Вследствие этого нарушается обычное связывание

оксалата с кальцием и резко увеличивается всасывание оксалата. Наряду с гипероксалурией у таких пациентов в результате потери щелочей развивается гипоцитратурия. При этом, как правило, отмечаются низкие показатели pH мочи, снижение содержания кальция в моче и объема мочи. Все перечисленные нарушения способствуют значительному повышению концентрации оксалата кальция, развитию кристаллурии и камнеобразованию.

К специфическим профилактическим мерам относятся:

- ограничение потребления пищи, богатой оксалатами;
- ограничение потребления жиров;
- прием препаратов кальция во время еды, чтобы обеспечить связывание оксалата с кальцием в кишечнике;
- достаточное потребление жидкости для компенсации ее потери вследствие диареи;
- терапия щелочными цитратами для повышения pH мочи и содержания цитратов.

Риск-фактор (моча)	Рекомендуемое лечение	LE	GR
Кишечная гиперкальциурия	Калия цитрат	3-4	C
	Препараты кальция	2	B
	Абсорбция оксалата	3	B
Небольшой объем мочи	Увеличение потребления жидкости	1b	A

11.6.5. Почечный тубулярный ацидоз (ПТА)

ПТА развивается вследствие нарушения секреции протонов или реабсорбции бикарбонатов в нефронах. Наибольшая вероятность формирования конкрементов в почках отмечается при дистальном ПТА 1-го типа. На рис. 4 представлена схема диагностики ПТА.

Главная терапевтическая задача заключается в восстановлении кислотно-щелочного равновесия. Несмотря на высокий уровень pH мочи при ПТА, подщелачивание с помощью щелочных цитратов или бикарбоната натрия представляется основным способом нормализации метаболических процессов (внутриклеточного

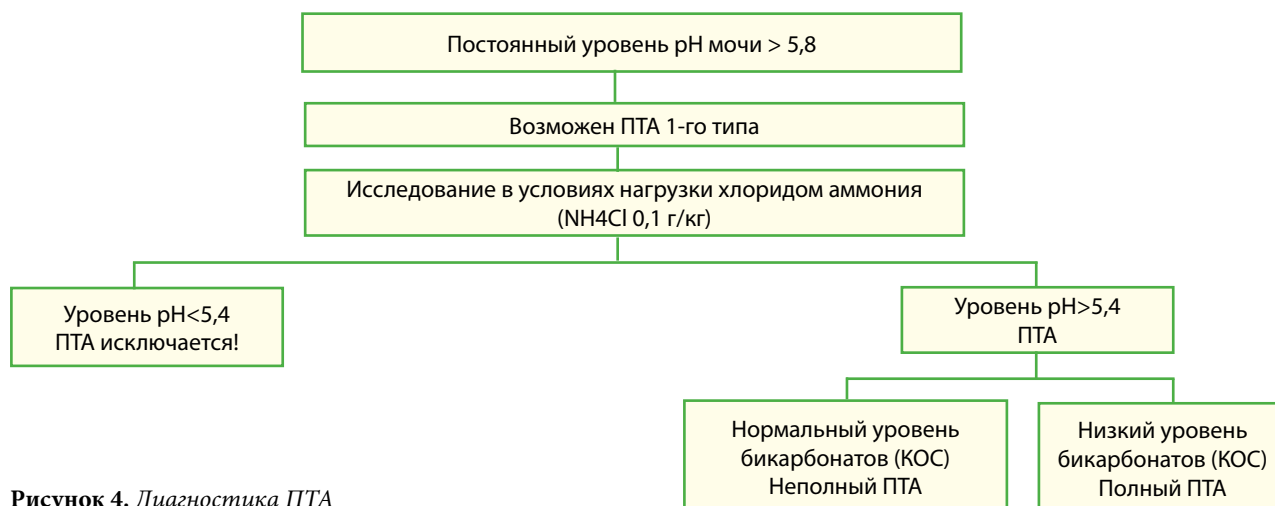


Рисунок 4. Диагностика ПТА

Таблица 11. Наследственные причины почечно-тубулярного ацидоза

Тип наследования	Ген/продукт гена/функция	Фенотип
Аутосомно-доминантный	SLC4A1/AE1/Cl-bicarbonate exchanger	Гиперкальциурия, гипокалиемия, остеомаляция
Аутосомно-рецессивный с глухотой	ATP6V1B1/B1/subunit of vascular H-ATPase/proton secretion	Гиперкальциурия, гипокалиемия, рахит
Аутосомно-рецессивный	ATP6V0A4/A4 / subunit of vascular H-ATPase/proton secretion	Гиперкальциурия, гипокалиемия, рахит

Таблица 12. Медикаментозное лечение почечного тубулярного ацидоза

Биохимический фактор риска	Показание к медикаментозному лечению	Схема лечения
Гиперкальциурия	Экскреция кальция >8 ммоль/сут	Гидрохлортиазид: - у взрослых в начальной дозе 25 мг/сут с повышением до 50 мг/сут - у детей 0,5-1 мг/кг/сут
Неадекватная pH мочи	Внутриклеточный ацидоз в нефроне	Щелочной цитрат 9-12 г/сут в 3 приема или натрия бикарбонат 1,5 г 3 раза в день

Риск-фактор (моча)	Предлагаемое лечение	LE	GR
Дистальный ПТА	Цитрат калия	2b	B
Гиперкальциурия	Тиазид+цитрат калия	1a	A

ацидоза), связанных с камнеобразованием. Щелочная нагрузка снижает канальцевую реабсорбцию цитрата, что, в свою очередь, приводит к нормализации выведения цитрата и в то же время к снижению обмена кальция. В случае полного ПТА эффективность лечения можно контролировать с помощью определения газов венозной крови (избыток оснований $\pm 2,0$ ммоль/л). Если после восстановления кислотно-щелочного равновесия выведение кальция остается повышенным (>8 ммоль/сут), снижения выведения кальция с мочой можно добиться назначением тиазидов.

11.6.6. Нефрокальциноз

Термином «нефрокальциноз» обозначается повышенное отложение кристаллов в корковом и мозговом слое почек. Это заболевание может развиваться самостоятельно или сопровождаться образованием конкрементов в почках. НК может вызываться различными нарушениями обмена веществ. К основным факторам риска относятся: гиперпаратиреоз, первичная гипероксалурия, ПТА, нарушения обмена витамина D, идиопатическая гиперкальциурия и гипоци- тратурия, а также генетические нарушения, включая

болезнь Дента, синдром Барттера и медуллярную губчатую почку.

Поскольку этиология НК может быть различной, не существует единого стандартного способа лечения этого заболевания. Лечение должно быть направлено на коррекцию метаболических и генетических нарушений, лежащих в его основе, и одновременно на минимизацию биохимических факторов риска развития НК.

11.6.6.1. Диагностика

Для постановки диагноза необходимо провести анализ крови на паратгормон (в случае повышенного содержания кальция), витамин D и метаболиты, витамин А, натрий, калий, магний, хлорид, и КОС. Анализ мочи должен включать измерение pH (не менее 4 раз в день), суточного объема, удельного веса, содержания кальция, оксалата, фосфата, мочевой кислоты, магния и цитрата.

11.7. Конкременты из мочевой кислоты и урата аммония



Рисунок 5. Диагностический и терапевтический алгоритм при конкрементах из мочевой кислоты и урата аммония

11.9. Цистиновые конкременты

Рекомендации по лечению цистиновых конкрементов

Методы лечения	LE	GR
Разведение мочи Рекомендуется большое потребление жидкости, чтобы суточный диурез был не менее 3 л. Для этого следует выпивать не менее 150 мл жидкости в час	3	B
Подщелачивание При экскреции цистина <3 ммоль/сут следует назначать цитрат калия 3-10 ммоль 2-3 раза в день для достижения pH >7.5	3	B
Комплексообразование с цистином При экскреции цистина <3 ммоль/сут или при неэффективности других методов: тиопропин 250-2000 мг/сут Каптоприл 75-100 мг/сут	3	B

Перевод О.В. Антонова, С.В. Кушниренко, научное редактирование Н.А. Григорьева
Впервые опубликовано в журнале «Почки», 4 (06) 2013
© Издательский Дом Заславский

Эффективность и безопасность лекарственной формы препарата «Витапрост®», таблетки, в терапии пациентов с хроническим абактериальным простатитом



Камалов А.А., Ефремов Е.А., Дорофеев С.Д., Панюшкин С.М.
ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России, г. Москва

Хроническим простатитом (ХП), по разным данным, страдают от 40 до 70% мужчин репродуктивного возраста. Это самое частое урологическое заболевание у мужчин до 50 лет и третье по частоте (после доброкачественной гиперплазии предстательной железы и рака простаты) у лиц старше 50 лет. У многих пожилых пациентов он отягощает течение доброкачественной гиперплазии предстательной железы, приводя к ошибкам при выборе тактики лечения. В общей популяции частота ХП составляет 5–8% [1]. По мнению некоторых авторов [2], каждый второй мужчина в определенный период жизни страдает этим заболеванием. У 7–36% пациентов ХП осложняется воспалительными заболеваниями других органов мужской половой системы, расстройствами мочеиспускания, репродуктивной и половой функций. Кроме того, ХП негативно влияет на качество жизни пациентов, которое сопоставимо с таковым при стенокардии, болезни Крона и сахарном диабете [3]. Заболевание может вызывать психосоматические расстройства, часто сопровождаясь тревогой, беспокойством, неврозом и депрессией [4]. Распространенность, значительные затраты на лечение ХП, а также выраженное его влияние на качество жизни пациентов свидетельствует не только о медицинской, но и социально-экономической значимости заболевания.

По определению Национального Института Здоровья США понятие «хронический простатит» включает в себя присутствие боли в области малого таза/промежности, органах мочеполовой системы в течение, по крайней мере, 3 месяцев; наличие (или отсутствие) обструктивных или ирритативных симптомов нарушения мочеиспускания; положительный (или отрицательный) результат бактериологического исследования. Согласно современным представ-

лениям, хронический абактериальный простатит встречается в 8 раз чаще, чем инфекционный, составляющий до 10% всех случаев заболевания [5].

Проблема диагностики и лечения ХП остается нерешенной до сих пор. А выбор лекарственного препарата для лечения пациентов хроническим абактериальным простатитом (воспалительным синдромом хронической тазовой боли), относящегося по классификации NIH к IIIA категории, тем

более представляет значительную сложность. Это связано с неопределенностью самого понятия «хронический абактериальный простатит», проистекающей из неясности этиологии и патогенеза этого заболевания.

Для лечения хронического абактериального простатита и синдрома хронической тазовой боли предложено большое число препаратов разных групп. Наилучший результат при лечении ХП достигается при соблюдении прин-

ципа комплексного подхода. Он подразумевает одновременное использование несколько лекарственных препаратов и методов, действующих на разные звенья патогенеза и позволяющих добиться устранения спастических реакций мышечных элементов железы, нормализации кровообращения в органах малого таза (в т.ч. улучшения микроциркуляции в простате), адекватного дренажа простатических акцинов, особенно в периферических зонах и нормализации иммунных реакций. Исходя из этого, можно рекомендовать к применению при ХП антихолинэргические препараты, иммуномодуляторы, НПВС, ангиопротекторы и сосудорасширяющие средства.

При лечении ХП применяются разнообразные лекарственные препараты растительного и животного происхождения. Один из них – «Витапрост», активным веществом которого является эндогенная субстанция Сампрост – комплекс водорастворимых биологически активных пептидов, выделенных из предстательной железы ткани простаты быков и бычков, достигших половой зрелости путем жесткого кислотного гидролиза, глубоко разрушающего клеточные структуры. Особенности выделения этих пептидов нивелируют их молекулярную видоспецифичность, в результате чего полученные препараты лишаются антигенных свойств и ассоциированных с ними побочных эффектов [6].

Экстракт простаты обладает органотропным действием в отношении предстательной железы. Один из механизмов его действия основан на способности ингибировать преобразование тестостерона в дегидротестостерон в простате. Благодаря этому происходит снижение пролиферативной активности клеток, приводящее к развитию доброкачественной гиперплазии простаты. Простаты экстракт способен также повышать содержание тестостерона в крови и чувстви-

тельность тканей к этому гормону. Как все пептидные биорегуляторы, простаты экстракт обладает антиагрегантными и антикоагулянтными свойствами, усиливает синтез антигистаминовых и антисеротониновых антигенов, улучшает микроциркуляцию в пораженном органе. На этом основана его способность уменьшать отек и активность воспалительных процессов при заболеваниях предстательной железы. Существенным является также наличие у экстракта простаты иммуномодулирующих свойств [6].

В 2001 году в НИИ Урологии МЗ РФ проведено открытое неслепое сравнительное исследование по изучению эффективности и безопасности препарата «Витапрост» в форме суппозитория ректальных (доза по сампросту 50 мг) при ХП. Исследование продемонстрировало хорошую эффективность препарата при немногочисленных нежелательных явлениях. На основании полученных данных сделаны выводы о том, что «Витапрост» может быть применен как в монотерапии, так и в комплексном лечении хронического бактериального и абактериального простатита у пациентов всех возрастных групп, в том числе в сочетании с доброкачественной гиперплазией простаты, а также для реабилитации пациентов, перенесших острое воспаление предстательной железы [7].

На сегодняшний день компанией «Нижфарм» разработана таблетированная форма препарата «Витапрост®». Препарат «Витапрост®», таблетки кишечнорастворимые, позволяет врачу и пациенту варьировать режим дозирования препарата, осуществляя патогенетическую терапию заболеваний предстательной железы и функционально связанных с ней органов.

В ФГУ «НИИ Урологии Росздрава» по поручению Государственного Фармакологического комитета с апреля по ноябрь 2005 года проведено открытое срав-

нительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата «Витапрост®», таблетки (ОАО «Нижфарм», Россия) в комплексном лечении пациентов с хроническим абактериальным простатитом.

Препарат «Витапрост®» представляет собой таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. Одна таблетка содержит: в качестве активного вещества простаты экстракт (Сампрост субстанция) – 0,1 г и вспомогательные вещества (сахар (сахарозу), сахар молочный (лактозу), кальция стеарат, кросповидон, целлюлозу микрокристаллическую) – до получения ядра массой 0,25 г. Кишечнорастворимая оболочка – не более 10% от средней массы ядра.

Цели исследования

Основной целью данного исследования явилась оценка эффективности и безопасности лекарственного препарата «Витапрост®», таблетки, в комплексной терапии пациентов с хроническим абактериальным простатитом.

Первичная цель исследования – оценка степени уменьшения выраженности болевого синдрома (измеряемого в соответствии с унифицированной шкалой индекса симптомов ХП [NIH-CPSI]) и воспалительного процесса на фоне комбинированной терапии («Витапрост®» + Кетонал) по сравнению с монотерапией препаратом Кетонал.

Вторичная цель – оценка переносимости препарата «Витапрост®», таблетки, на основе анализа зарегистрированных нежелательных явлений и изменений лабораторных показателей клинического и биохимического анализа крови, и клинического анализа мочи.

Материалы и методы

В исследование было включено 60 пациентов в возрасте от 21 до 57 лет (средний возраст 39,85 года) и давностью заболевания

от 3 месяцев до 15 лет (в среднем 3,04 года), соответствовавших следующим критериям включения:

мужчины в возрасте 20–60 лет, находящиеся на амбулаторном лечении;

пациенты с диагностированным хроническим абактериальным простатитом (невоспалительным синдромом хронической тазовой боли), у которых имеются: наличие боли в области малого таза/промежности, органах мочеполовой системы в течение 3 месяцев (и более) и признаки воспаления в секрете предстательной железы (число лейкоцитов более 10 в поле зрения при микроскопическом исследовании);

В исследование не включались пациенты, которые на момент первого визита:

- нуждались в оперативном вмешательстве или применении любого другого вида лечения ХП (помимо оговоренного ниже) с целью предотвращения прогрессирования заболевания и нанесения вреда здоровью пациента;
- пациенты, у которых было зарегистрировано 10-и и более кратное увеличение количества патогенных бактерий и/или грибов в постмассажной порции мочи в сравнении с предмассажной и/или выявлены патогенные бактерии в постмассажной моче при стерильной предмассажной;
- имели диагностированные заболевания мочеполовой системы (почек, мочевого пузыря, простаты, уретры и другие), которые могут быть причиной наличия болевого синдрома и симптомов воспаления, характерных для ХП.

Также в исследование не включались пациенты, получавшие менее чем за неделю до начала исследования следующие лекарственные препараты и про-

цедуры: альфа-адреноблокаторы, спазмолитические препараты, антибиотики и уросептики, холинергические и антихолинергические препараты, ингибиторы 5-альфа-редуктазы, экстракты растительного происхождения для лечения заболеваний простаты, массаж простаты, инстилляции в уретру, эндоуретральные манипуляции (уретроскопию, цистоскопию) и физиотерапевтическое воздействие на простату, включая термальные методы.

Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы численностью 30 человек каждая:

Основная группа в качестве терапии ХП получала препараты: «Витапрост®», таблетки по 100 мг 2 раза в сутки и Кетонал (кетопрофен), суппозитории ректальные по 100 мг 1 раз в сутки;

Контрольная группа в качестве терапии ХП получала препарат Кетонал (кетопрофен), суппозитории ректальные по 100 мг 1 раз в сутки.

Из первой группы 13 человек имели сопутствующие заболевания, в том числе язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки, мочекаменную болезнь, бронхиальную астму, хронический гепатит, хронический пиелонефрит. 8 пациентов из второй группы имели сопутствующие заболевания: язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки, ишемическую болезнь сердца, недостаточность кровообращения, гипертоническую болезнь 2 степени.

Большинство пациентов обеих групп ранее уже прибегали к лечению ХП, включающему различные методы лекарственного и физиотерапевтического воздействия, в т.ч. массаж простаты, лазеротерапию, трансректальную микроволновую гипертермию.

Исследование включало 5 визитов, в ходе которых проводились сбор анамнеза и физикальный осмотр пациента, регистрация симптоматики хронического простатита с ис-

пользованием шкалы симптомов NIH-CPSI, пальцевое ректальное и трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы, клинические и биохимические лабораторные исследования крови и мочи, исследование мазка из уретры на наличие ИППП методом ПЦР, микроскопическое исследование секрета предстательной железы, а также микроскопическое и бактериологическое исследования пред- и постмассажных порций мочи и секрета простаты.

Результаты исследования Результаты лабораторных методов обследования

В ходе исследования не было выявлено статистически значимых колебаний клинических и биохимических лабораторных показателей крови и мочи.

Динамика количества лейкоцитов в исследуемых группах представлена в таблице 1 и на рисунке 1.

При этом в группе пациентов, получавших Витапрост и Кетонал (n=30), от 1 к 4 визиту количество лейкоцитов в секрете простаты снизилось (до уровня, менее 10) у 17 человек (56,7%). При этом наиболее значительные изменения зафиксированы в подгруппах пациентов с изначально высоким количеством лейкоцитов в секрете простаты от 11 до 20 (Достоверное снижение с 83,33% до 33,3%). Пациентов, у которых за этот период количество лейкоцитов увеличилось, не было. От 4 к 5 визиту все вышеописанные показатели сохранили свое численное значение, что может свидетельствовать о терапевтическом постдействии эффекта от курса проведенной терапии. Среди пациентов, получавших один Кетонал (контрольная группа), от 1 к 4 визиту лейкоциты уменьшились у 13 (43,3%) пациентов. Отмечено, что наиболее выраженные изменения содержания лейкоцитов, как и в основной группе, отмечены у пациентов с

Таблица 1. Динамика количества лейкоцитов в секрете простаты

Количество лейкоцитов в секрете простаты	Количество пациентов					
	основная группа n*			контрольная группа n		
	до лечения	визит 4	визит 5	до лечения	визит 4	визит 5
0–10	0	17 (56,67%)	17 (56,67%)	0	13 (43,33%)	9 (30%)
11–20	25 (83,33%)	10 (33,33%)	10 (33,33%)	22 (73,33%)	12 (40%)	16 (53,33%)
21–30	3 (10%)	2 (6,67%)	2 (6,67%)	4 (13,33%)	2 (6,67%)	3 (10%)
Больше 30	2 (6,67%)	1 (3,33%)	1 (3,33%)	4 (13,33%)	3 (10%)	2 (6,67%)

n* – количество пациентов

первоначально зарегистрированным лейкоцитозом в интервале 11–20 (Достоверное снижение с 73,33 до 40%). От 4 к 5 визиту – снижение лейкоцитов в секрете простаты отмечено у 1 пациента с лейкоцитозом >30 и в одном случае в подгруппе с количеством лейкоцитов 21–30. В подгруппе с изначально зафиксированным содержанием лейкоцитов в количестве 11–20 к визиту №5 выявлено повышение данного показателя в четырех наблюдениях (с 40 до 53,33%), что может говорить о нестабильности постэффекта проводимой монотерапии нестероидными противовоспалительными препаратами.

Несмотря на то что согласно протоколу в исследование не включались пациенты, имеющие 10-и и более кратное увеличение количества патогенных микроорганизмов в постмассажной порции мочи в сравнении с предмассажной и/или у которых были выявлены патогенные бактерии в постмассажной моче при стерильной предмассажной, у большинства пациентов обеих групп при исследовании секрета простаты все же обнаруживались микроорганизмы в клинически незначимом количестве. При этом отмечено последовательное снижение числа пациентов с выявляемой флорой, представленной кокками, в секрете предстательной железы при ее микроскопии.

Выявлено закономерное повышение количества липоидных телец в секрете простаты на фоне проведенного лечения. При этом доля умеренного (6–10) и большого содержания (>10) липоидных телец последовательно увеличивается от 1 визита к 4 и 5. Полученные данные свидетельствуют об улучшении секреторной функции предстательной железы, более выраженном в основ-

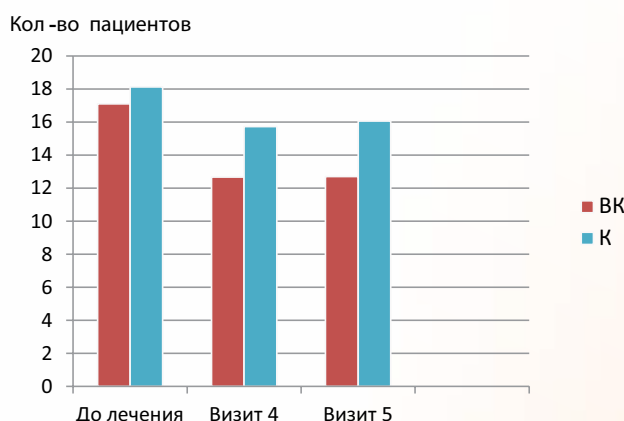


Рисунок 1. Динамика средних значений количества лейкоцитов в секрете простаты

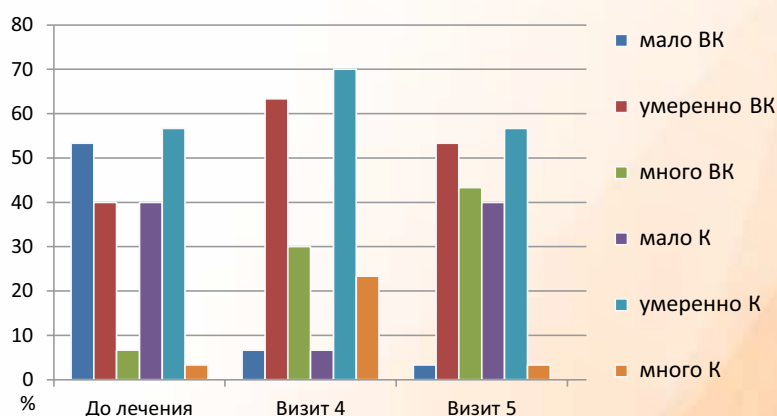


Рисунок 2. Динамика количества липоидных телец в секрете простаты

ной группе по сравнению с контрольной (рис. 2).

Результаты трансректального ультразвукового исследования простаты и семенных пузырьков

При анализе данных трансректального ультразвукового исследования предстательной железы выявлено отсутствие

статистически достоверных изменений объема простаты и поперечного размера семенных пузырьков в обеих группах.

Результаты анкетирования пациентов по шкале NIH-CPSI

Одной из первичных переменных при статистическом анализе данных исследования являлась субъективная оценка

Таблица 2. Динамика суммарного балла по шкале NIH-CPSI

Количество баллов	Количество пациентов					
	основная группа n*			контрольная группа n		
	до лечения	визит 4	визит 5	до лечения	визит 4	визит 5
0–10 (кол-во пациентов)	2 (6,67%)	10 (33,33%)	14 (46,67%)	1 (3,33%)	4 (13,33%)	4 (13,33%)
11–20	23 (76,67%)	18 (60%)	15 (50%)	24 (80%)	24 (80%)	23 (76,67%)
21–30	3 (10%)	1 (3,33%)	1 (3,33%)	4 (13,33%)	2 (6,67%)	3 (10%)
31–43	2 (6,67%)	1 (3,33%)	0	1 (3,33%)	0	0

степени выраженности симптомов хронического простатита. Результаты проведенного анкетирования приведены в таблице 2 и на рисунке 3.

Приведенные данные свидетельствуют о достоверном уменьшении выраженности симптомов хронического простатита в основной и контрольной группах сразу после 10-дневного курса лечения. При этом наиболее выраженное снижение интенсивности симптомов ХП зарегистрировано в группе, получавшей комплексное лечение (Витапрост® + Кетонал), причем, по окончании терапии в группе (Витапрост® + Кетонал) зарегистрировано дальнейшее достоверное снижение суммарного балла, которое составило в итоге $13,1 \pm 5,05$ на 4-ом визите и $11,17 \pm 4,78$ на 5-ом визите. Подобной достоверной зависимости в контрольной группе не получено ($p=0,567$). Это может свидетельствовать о терапевтическом последствии препарата Витапрост®, таблетки (терапевтическое действие которого продолжается с прекращением курса лечения некоторое время), позволяющем наблюдать стойкое снижение выраженности симптомов хронического простатита в сроки последующего наблюдения, сравнимом с продолжительностью курса лечения.

Выраженность болевого синдрома по шкале NIH-CPSI представлена на диаграмме 4.

Сразу по окончании лечения (к 4 визиту) выраженность бо-

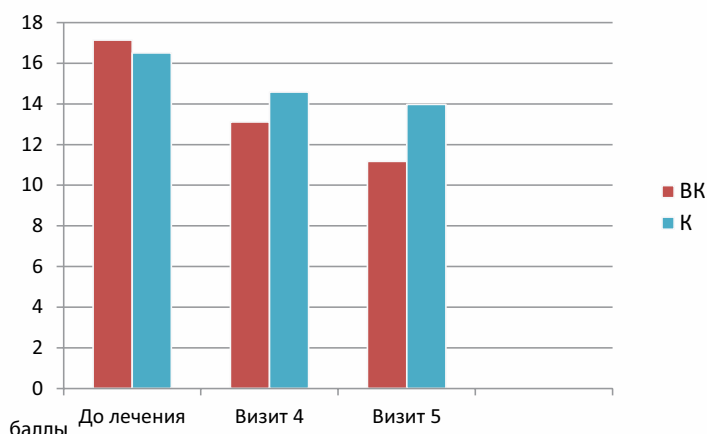


Рисунок 3. Динамика средних значений суммарного балла по шкале NIH-CPSI

левого синдрома в группе (Витапрост® + Кетонал) от 0–5 баллов по шкале NIH-CPSI была зарегистрирована у 20 (66,67%) человек, к 5 визиту (через 1 неделю после окончания лечения) количество пациентов с выраженностью болевого синдрома от 0 до 5 баллов составило 26 пациентов (86,67%). Среди пациентов группы сравнения, по окончании лечения (к 4 визиту) выраженность болевого синдрома составила от 0–5 баллов по шкале NIH-CPSI только у 11 (36,66%) человек, по окончании наблюдения (5 визит) количество пациентов с выраженностью болевого синдрома от 0–5 баллов увеличилась еще на 6 человек, и составило 17 (56,66%) пациентов. Лучшие показатели группы «Витапрост®, таблетки + Кетонал, суппозитории ректальные» свидетельствуют о значительном уменьшении выраженности воспаления в этой группе, что привело к зна-

чительному уменьшению степени выраженности болевого синдрома у пациентов основной группы по сравнению с контрольной. Данные проведенного анкетирования свидетельствуют о достоверном снижении выраженности болевого синдрома, характерного для хронического простатита в обеих исследуемых группах. При этом отмечается уменьшение выраженности боли в основной группе, причем данная закономерность прослеживается и к завершению исследования (5 визит). Динамика (разница) среднего значения степени выраженности болевого синдрома по шкале NIH-CPSI до и после наблюдения в основной группе составила 3,47 балла, в то время как в контрольной группе – 1,73.

Анализ полученных данных позволил отметить отсутствие достоверного влияния проведенного лечения на качество моче-

Таблица 3. Оценка эффективности терапии пациентом и врачом

Оценка эффективности терапии	Основная группа N				Контрольная группа n			
	визит 4		визит 5		визит 4		визит 5	
	врач	пациент	врач	пациент	врач	пациент	врач	пациент
Выраженный эффект	7 (23,33%)	1 (3,33%)	11 (36,67%)	3 (10%)	3 (10%)	0	4 (13,33%)	0
Хороший эффект	14 (46,66%)	18 (60%)	15 (50%)	22 (73,33%)	7 (23,33%)	8 (26,66%)	7 (23,33%)	6 (20%)
Удовлетворительный эффект	9 (30%)	7 (23,33%)	4 (13,33%)	3 (10%)	17 (56,66%)	17 (56,66%)	15 (50%)	18 (60%)
Неудовлетворительный эффект	0	4 (13,33%)	0	2 (6,67%)	3 (10%)	5 (16,66%)	4 (13,33%)	6 (20%)

испускания у пациентов как основной, так и контрольной группы. Этот факт можно объяснить тем, что преобладающими жалобами у данного контингента пациентов были: наличие боли в области таза и наружных половых органов, чувство дискомфорта в вышеуказанных областях, а также снижение качества жизни в связи с неудобствами и изменением привычного образа жизни, связанного с симптомами основного заболевания. Жалобы на затруднение или учащение мочеиспускания в описываемых группах были вторичными и встречались относительно редко.

Сумма баллов (вопросы анкеты NIH-CPSI № 7, 8, 9) отражает оценку пациентом своего состояния, обеспечивающего определенный уровень качества жизни. Выявлена достоверная закономерность улучшения параметров качества жизни у наблюдаемых пациентов основной группы, как на фоне лечения, так и в период наблюдения до 28 дня. Так, средние значения этой суммы баллов ($7,63 \pm 1,92$ на первом визите) последовательно уменьшались ($6,77 \pm 1,48$ на 4 визите и $5,8 \pm 1,81$ на 5 визите). В контрольной группе зарегистрировано достоверное сни-

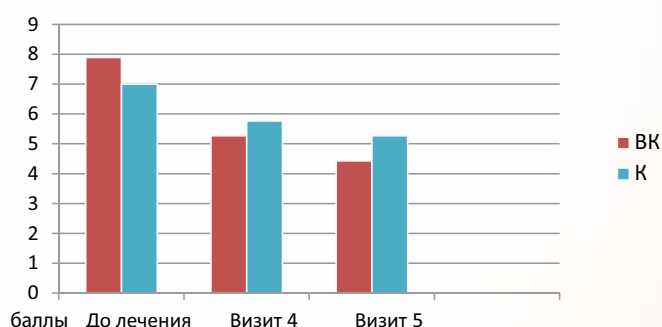


Рисунок 4. Динамика средних значений выраженности болевого синдрома по шкале NIH-CPSI

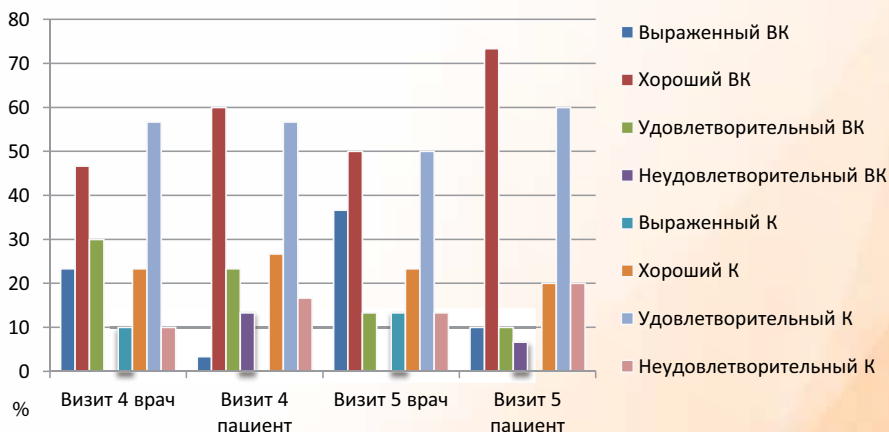


Рисунок 5. Оценка эффективности терапии пациентом и врачом

жение данного параметра только во время проведения терапии.

Оценка эффективности терапии со стороны врача и пациента представлена в таблице 3 и на рисунке 5.

Оценка эффективности проводимой терапии со стороны врача производилась на 4 и 5 визитах.

В основной группе отмечено преобладание пациентов, оценивающих эффективность терапии как хорошую. Так на визите №4 это

количество составляло 46,66%. Отмечено достоверное увеличение хорошего эффекта от лечения на визите №5 до 50,0% (на 3,34%) за счет сокращения количества пациентов с удовлетворительным эффектом от проведенного лечения с 30 до 13,33%. Неудовлетворительных результатов оценки не зафиксировано ни в одном из случаев.

В контрольной группе преобладали пациенты с удовлетворительным эффектом (Визит №4 56,66%).

К визиту №5 количественная оценка эффективности терапии сократилась на 6,66% (Визит №5 50%). Количество неудовлетворительных результатов за время наблюдения увеличилось с 10% до 13,33%.

Оценка эффективности терапии пациентом также производилась на 4 и 5 визитах.

В основной группе отмечено преобладание пациентов, оценивающих эффективность терапии как хорошую. Так на визите №4 это количество составляло 60,0%. Отмечено достоверное увеличение хорошего эффекта от лечения на визите №5 до 73,33% (на 13,33%) за счет сокращения количества пациентов с удовлетворительным эффектом от проведенного лечения. Количество пациентов, оценивающих эффективность терапии как выраженную, увеличилось с 3,33% (Визит №4) до 10% (Визит №5). Выявлено сокращение количества пациентов с удовлетворительным эффектом с 23,33% до 10%, неудовлетворительным эффектом (Визит №4 – 13,33%, визит №5 – 6,67%).

В контрольной группе преобладали пациенты с удовлетворительным эффектом (Визит №4 56,66%). Улучшение оценки терапии к визиту №5 составило 3,44% (Визит №5 60%). Выявлено сокращение хороших резуль-

татов эффективности лечения с 26,6% (Визит №4) до 20% (Визит №5). Показатели неудовлетворительных результатов лечения возросли с 16,66% (Визит №4) до 20% (Визит №5). Выраженного эффекта от проводимой терапии не зафиксировано ни в одном из случаев.

Оценка переносимости препарата

Аллергических реакций и других нежелательных явлений у пациентов обеих групп за все время исследования не отмечено.

Заключение

Клиническое исследование показало, что применение препарата «Витапрост®» таблетки в комплексной терапии хронического абактериального простатита (в сочетании с нестероидными противовоспалительными средствами) вызывает значительное уменьшение выраженности воспалительного процесса в предстательной железе, что проявляется уменьшением количества лейкоцитов в анализе секрета простаты, значительной редукцией суммарного балла, выраженности болевого синдрома и оценки пациентом своего состояния по шкале симптомов хронического простатита NIH-CPSI, а также в оценке эффективности терапии как самим пациентом, так и ис-

следователем. При этом анализ данных большинства критериев клинической эффективности (средние значения количества лейкоцитов в секрете простаты, суммарного балла, выраженности болевого синдрома и оценки пациентом своего состояния по шкале симптомов хронического простатита NIH-CPSI) показывает, что сочетанная терапия ХП, включающая «Витапрост®» таблетки и Кетонал, суппозитории ректальные приводит к более выраженному и стабильному эффекту, нежели монотерапия препаратом Кетонал, суппозитории ректальные.

Отсутствие нежелательных явлений и статистически достоверных изменений клинических и биохимических параметров крови и мочи у пациентов обеих групп за время наблюдения (за исключением снижения количества лейкоцитов в моче в поле зрения) свидетельствует о хорошей переносимости и безопасности препарата.

Все вышеизложенное позволяет рекомендовать препарат «Витапрост®» таблетки к применению в терапии хронического абактериального простатита для повышения эффективности проводимого стандартного лечения у пациентов разных возрастов и с различными сопутствующими заболеваниями.

Список литературы

1. Shoskes D.A., Moody J.A. Prostatodynia. In: Textbook of Prostatitis, pp.149–155. Ed: Nickel JC, Isis Medical Media, 1999, Oxford.
2. Drach G.W., Meares E.M., Fair W.R., Stamey T.A. Classification of benign diseases associated with prostatic pain: Prostatitis or prostatodynia//J. Urology, 1978. – Vol. 120. – P. 266.
3. Wenninger K., Heiman J.R., Rothman I., Berghuis J.P. and Berger R.E. Sickness impact of chronic nonbacterial prostatitis and its correlates. J Urol., 1996; 155:965–968.
4. De la Rosette J.J.M.C., Hubregste M.R., Meuleman E.J.H. et.al. Diagnosis and treatment of 409 patients with prostatitis syndromes. // Urology 1993; (41):301–307.
5. Roberts R.O., Lieber M.M., Bostwick D.G. et.al. A review of clinical and pathological prostatitis syndromes // Urology 1997; (49): 809–821
6. Горбачев А.Г., Бобков Ю.А., Аль-Шукри С.Х. Роль простатилена в патогенетическом лечении хронического простатита // Материалы международного симпозиума «Геронтологические аспекты пептидной регуляции функций организма». –1996. – С. 36.
7. Камалов А.А., Дорофеев С.Д. Современные взгляды на проблему хронического простатита // Русский Медицинский Журнал. – 2003. –Том 11. – №4.

Впервые опубликовано в журнале «Урология», 5/2006, с. 1-11

Микробный фактор в развитии мужского бесплодия



Сабадашева Н.Н., Лысенкова Н.С.

Медицинский центр репродукции человека «Астана ЭКОЛАЙФ», г. Астана

В настоящее время установлено, что патогенез простатита сложен, а микробный фактор признается как вторичный, оказывающий патогенное действие на фоне нарушения микроциркуляции, моторики, барьерной функции предстательной железы. Показано, что антимикробная терапия не является единственной и приоритетной. Терапия хронического простатита должна быть этиопатогенетически обоснованной, комплексной, учитывать проявления, осложнения, стадию процесса.

Введение

По статистике, причиной бесплодия семейной пары в 35–40% случаев является мужчина. Инфекционно-токсическое бесплодие является одним из наиболее значимых осложнений урогенитальных воспалительных заболеваний у мужчин сексуально-активного возраста, распространенность которых весьма значительна и полностью не изучена, так как у многих больных изначально протекает мало- или асимптомно.

Так, по данным нашего центра, хроническими простатитами (ХП) и орхоэпидидимитами (ОЭ), в формировании которых участвуют многие этиологические агенты заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП), страдают более половины мужчин в возрасте от 20 до 50 лет, обращающихся с данной проблемой (из анализа заболеваемости за 2012 г.). Имеется тенденция к утяжелению их, развитию серьезных последствий. У лиц молодого и среднего возраста они часто приводят к патологии фертильности и снижению потенции. Причем происходит это не из-за

самых возбудителей инфекций, а за счет изменений, вызванных воспалительным процессом в органах половой системы: предстательной железе (ПЖ), семенных пузырьках, семявыносящих протоках, придатках яичек и самих яичках при их определенной «подготовке» – на фоне нарушения микроциркуляции, моторики, защитных иммунных барьеров. При этом воспаление в половых железах ведет к разрушительному воздействию на сперматогенный эпителий и нарушению сперматогенеза, появлению антиспермальных антител, изменению состава семенной жидкости, непроходимости семявыносящих протоков.

Однако, несмотря на важную роль инфекционных агентов в развитии хронических воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы у мужчин, теория их чисто инфекционного генеза неоднозначна. Так, применяемые методы диагностики не всегда достоверны и не гарантируют, что найденная микрофлора первична (является этиологическим фактором болезни), а также

могут идентифицировать непатогенных сапрофитов. Неоднократно отмечалось, что при выявлении якобы вызывающих простатит микроорганизмов (хламидий, уреаплазм, микоплазм), санация урогенитального тракта антибактериальными средствами не приводит к стойкому излечению. С этих позиций инфекция в развитии хронического простатита играет скорее второстепенную роль, она лишь осложняет дисциркуляторные, ретенционные и альтеративные изменения в ней. «Подготовленная» ПЖ может вторично-аутогенно инфицироваться сапрофитами мочевых путей при их агрессивности либо чужеродной флорой, возможно также формирование микробных ассоциаций.

Целью настоящей работы явился анализ эффективности антимикробной терапии, проводимой при хронических уретропростатитах, протекающих на фоне ЗППП, а именно микоплазменной инфекции (*Mycoplasma hominis*) в сочетании с уреаплазменной (*Ureaplasma urealyticum*), выявленных методом ПЦР.

Материалы и методы

Диагноз ХП основывался на клинических проявлениях, результатах лабораторных исследований (нативного секрета простаты, бактериоскопии и бактериологического исследования мазка уретрального отделяемого, спермограммы), инструментальных методов (ультразвукового исследования). Учитывался диффузный (паренхиматозный) хронический простатит с сопутствующими осложнениями – вовлечением в воспалительный процесс семенных пузырьков и придатков яичек, сопровождающихся астено- и тератоспермией.

Были проанализированы две группы мужчин от 25 до 39 лет, обратившихся в наш центр в 2012 г. вместе с супругами на обследование и лечение с проблемами бесплодия (лечение проводилось обоим половым партнером).

В I группе, состоящей из 44 человек, было проведено этиотропное, антимикробное лечение (макролиды, фторхинолоны, азалиды с учетом чувствительности микрофлоры) в сочетании с иммунокорректирующими средствами, а также местная терапия (инстилляции уретры препаратами серебра).

Во II группе, куда вошли 49 пациентов, помимо этиологического, иммуномодулирующего и местного лечения использовались стимуляторы неспецифической реактивности организма и биогенные стимуляторы; стабилизаторы микроциркуляции; ферментные препараты; эпростатотрофы; комплексные витамины (включая женьшень, элеутерококк); простатотроп-

ные ректальные суппозитории; физиотерапия (лекарственный электрофорез, ультразвук и лазер).

Результаты и их обсуждение

Первый контроль излеченности на ЗППП проводился через 7–10 дней по окончании терапии, далее – 1 раз в месяц (2–3 месяца) после комбинированной провокации (ПЦР). По результатам контрольного обследования в обеих группах возбудители ЗППП не были выявлены.

Для оценки эффективности проведенного лечения со стороны ПЖ анализировали сок простаты через 1 месяц и эякулят не ранее 2-х месяцев после лечения, учитывая в нем концентрацию сперматозоидов, их подвижность и содержание дегенеративных форм. После анализа сока простаты в I и II гр. отмечалась нормализация количества лейкоцитов, а по количеству лецитиновых зерен число нормальных результатов во II группе оказалось выше по сравнению с I на 38%. Концентрация сперматозоидов после лечения увеличилась в обеих группах обследуемых, но более существенными эти изменения были во II гр. (от $49,7 \pm 8,9$ млн/мл до $98,6 \pm 9,3$ млн/мл). Содержание подвижных сперматозоидов повысилось в группах в разной степени, так в I гр. оно достигло значений, соответствующих норме в 10–15%, во II – в 56%. Достоверное снижение числа дегенеративных форм сперматозоидов отмечено во II гр. (в 11,3% случаев содержание в эякуляте сперматозоидов с нормальной морфологией до-

стигло 14% и более), а в I гр. эта величина практически не изменилась. Частота возникновения беременностей с применением методов ВРТ (ЭКО) у жен этих пациентов составила: в I гр. – 31,7% (12 из 39 проведенных программ), во II – 55,4% (23 из 42), причем они разрешились родами соответственно: I – в 12,8% (5) и II – в 38% (16) случаев. В течение 6 месяцев и более во II гр. рецидивов простатита не отмечалось, а в I – у 3 пациентов (6,8%) за этот период возникло обострение процесса.

Таким образом, этиологически и патогенетически обоснованная, комплексная терапия, учитывающая проявления, осложнения, стадию ХП, инфицированного возбудителями ЗППП, позволяет элиминировать патогенных возбудителей, а главное, значительно улучшить функции ПЖ, и, соответственно, повысить фертильность у пациентов, а также добиться стойкой ремиссии клинических проявлений.

Выводы

Патогенез простатита значительно сложен, и микробный фактор, проникая в ПЖ, играет второстепенную роль, оказывая патогенное действие на фоне существующих функциональных и морфологических изменений в простате, лишь осложняя их.

Выбор тактики, метода лечения у конкретного больного зависят от профессиональной оценки состояния процесса, что позволяет подобрать лечебные мероприятия, адекватные стадии, степени выраженности, особенностям индивидуальных проявлений.

Список литературы

1. Романенко И.М., Кулага В.В., Афонин С.Л. Лечение кожных и венерических болезней. МИА. Москва. 2006.
2. Ильин И.И. и соавторы. Негонококковые уретриты у мужчин. – 2-е изд. М.: Медицина. 1991.
3. Молочков В.А., Ильин И.И. Хронический уретрогенный простатит. Москва. Медицина. 1998.
4. Скрипкин Ю.К. Кожные и венерические болезни. Москва. Медицина. 1995.
5. Юнда И.Ф. Бесплодие в супружестве. Киев. 1990.

Альфа-1-адреноблокатор Фокусин (тамсулозин) в лечении послеоперационной острой задержки мочеиспускания



РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Лукьянов И.В., Марков А.В.

РМАПО, кафедра урологии и хирургической андрологии, г. Москва

Альфа-адреноблокаторы оказывают комплексное воздействие на все механизмы нарушения акта мочеиспускания, что подтверждено многочисленными клиническими исследованиями. Мета-анализ крупнейших исследований подтвердил, что препараты данной группы достоверно улучшают объективные показатели мочеиспускания, а также микроциркуляцию и энергообмен в стенке мочевого пузыря; повышают максимальную физиологическую емкость мочевого пузыря; в значительной степени уменьшают ирритативные симптомы расстройств мочеиспускания; снижают никтuriю. Кроме того, профилактическое применение альфа-адреноблокаторов у больных с ДГПЖ перед хирургическими вмешательствами на других органах позволяет уменьшить риск развития острой задержки мочеиспускания.

Введение

По данным международной статистики, доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) наблюдается в среднем у 80% мужчин после 60 лет, что обуславливает важность проблемы лечения пациентов с ДГПЖ в современной урологии. Учитывая тенденцию старения населения планеты, можно предположить, что актуальность данной проблемы будет только возрастать [1]. Медикаментозная терапия ДГПЖ – одна из наиболее динамично развивающихся областей урологии. Многочисленные клинические исследования доказали высокую эффективность консервативного лечения ДГПЖ [2–5]. Наиболее действенными препаратами в лечении расстройств мочеиспускания, обусловленных ДГПЖ, являются альфа-1-адреноблокаторы. За по-

следние 30 лет опубликовано значительное количество работ по результатам проведенных исследований, посвященных эффективности альфа-1-адреноблокаторов у пациентов с симптомами нижних мочевых путей. Мета-анализ крупнейших исследований, посвященных действию альфа-1-адреноблокаторов в организме пациентов, позволил говорить о том, что препараты данной группы: достоверно улучшают объективные показатели мочеиспускания, такие как максимальная скорость потока мочи (Q_{\max}), объем остаточной мочи (V_{res}), а также микроциркуляцию и энергообмен в стенке мочевого пузыря; повышают максимальную физиологическую емкость мочевого пузыря; в значительной степени уменьшают ирритативные симптомы расстройств мочеиспускания; снижают никтuriю [6]. Результаты

большого числа сравнительных исследований показали, что в целом разные альфа-1-адреноблокаторы в стандартных дозировках обладают сравнимой эффективностью и различаются лишь степенью выраженности побочных эффектов вследствие воздействия на тонус гладкомышечных волокон, в том числе в сосудистой стенке, и на системное артериальное давление [7, 8].

Первые альфа-1-адреноблокаторы, такие как доксазозин и теразозин, несмотря на известную эффективность в отношении расстройств мочеиспускания, обусловленных ДГПЖ, в течение длительного времени использовались также для лечения артериальной гипертензии. Более поздние альфа-1-адреноблокаторы, а именно тамсулозин и альфузозин, продемонстрировавшие не меньшую эффективность в отношении

Таблица 1. Характер перенесенных операций в группах пациентов

Операция	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)
Радикальная нефрэктомия	7	10
Чрескожная операция на почках по поводу МКБ	12	6
Холецистэктомия	6	4
Герниопластика	3	7
Операция в аноректальной области (геморрой, полипы и др.)	2	3

симптомов нижних мочевых путей, имеют улучшенный профиль безопасности, обладают минимальными побочными эффектами [9–11]. Тамсулозин – первый селективный альфа-1-адреноблокатор, специально разработанный для лечения расстройств мочеиспускания, обусловленных ДГПЖ. Селективная блокада альфа-1А- и альфа-1D-адренорецепторов, в основном располагающихся в предстательной железе, шейке мочевого пузыря и простатическом отделе уретры, позволяет получить значимый эффект в отношении расстройств мочеиспускания, без выраженного воздействия на сосудистый тонус и системное артериальное давление. Клиническая эффективность и безопасность тамсулозина были продемонстрированы в ходе многочисленных исследований, проведенных в разных странах за последние два десятилетия. В настоящее время тамсулозин считается наиболее часто назначаемым альфа-1-адреноблокатором в мире [12]. Неоспоримым преимуществом тамсулозина следует назвать отсутствие необходимости титрования дозы, как в случае с некоторыми другими альфа-1-адреноблокаторами (доксазозин, теразозин), клинические эффекты которых строго дозозависимы. Применение этих альфа-1-адреноблокаторов в субтерапевтических дозировках по эффективности не превосходит плацебо, при этом с увеличением дозы пропорционально растет количество побочных реакций от приема препарата [13–15]. Возможность применения тамсулозина в тера-

певтической дозировке с первого дня лечения позволяет достигнуть клинического эффекта в максимально короткие сроки.

Материалы и методы

В нашей клинике была проведена оценка клинической эффективности и безопасности тамсулозина (Фокусин) в профилактике послеоперационной острой задержки мочеиспускания у пациентов, страдающих симптомами нижних мочевых путей. В настоящее время значительно повысился процент различных хирургических операций, выполняемых пожилым людям, страдающим в той или иной степени расстройствами мочеиспускания. К сожалению, далеко не всегда удается избежать развития осложнений в послеоперационном периоде у данной категории больных.

В среднем послеоперационная задержка мочи встречается у 4–25% пациентов, подвергающихся операциям общехирургического профиля. При вмешательствах на аноректальной области (геморрой, полипы, трещины) частота послеоперационной задержки мочи, по данным разных авторов, может колебаться от 18% до 50% [17, 18]. Механизм послеоперационной задержки мочеиспускания обусловлен симпатической активацией в ответ на общий стресс организма (операция), активацией альфа-1-адренорецепторов нижних мочевых путей, что ведет к спазму гладкой мускулатуры шейки мочевого пузыря и уретрального сфинктера. Необходимость кратковременной

или длительной катетеризации мочевого пузыря у данных пациентов, в свою очередь, приводит к ряду осложнений, в первую очередь инфекционного характера.

В нашей работе приняли участие 60 пациентов с расстройствами мочеиспускания после различных хирургических вмешательств (табл. 1). Часть пациентов перенесла оперативные вмешательства общехирургического профиля, другая часть была прооперирована по поводу урологических заболеваний верхних мочевых путей, не связанных в послеоперационном периоде с постоянным, длительным дренированием нижних мочевых путей. Все эти пациенты имели расстройства нижних мочевых путей, не наблюдаясь постоянно у уролога и, соответственно, не получая положенной в данном случае медикаментозной терапии. По данным дооперационного обследования, по урологическому статусу пациенты имели примерно одинаковый уровень расстройств мочеиспускания. Все больные не получали постоянной медикаментозной терапии ДГПЖ. Критериями исключения из работы были:

- подозрения на нейрогенный характер симптомов нижних мочевых путей;
- ранее перенесенные урологические хирургические вмешательства на предстательной железе;
- выраженное увеличение средней доли простаты;
- стриктура уретры;
- осложненное течение ДГПЖ (в том числе камни и диверти-

Таблица 2. Данные предоперационного обследования пациентов в обеих группах

Показатель	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)
Средний возраст, лет*	61±4,75	62±3,97
Объем предстательной железы, см ³ *	46±8,79	47±73,91
Балл по шкале IPSS*	16±3,7	15±4,9
Индекс качества жизни (Qol)	3±4,3	3±3,9
Показатели урофлоуметрии (Qmax), мл/с*	11,6±3,22	12,4±4,41
Количество остаточной мочи, мл	36±11,9	42±16,7
Уровень простатоспецифического антигена сыворотки крови (ПСА), нг/мл	2,1±0,3	1,7±0,6

*p=0,01.

- кулы мочевого пузыря);
- рецидивирующая мочевиная инфекция;
- онкологическое заболевание (в том числе РПЖ);
- прием препаратов, влияющих на качество мочеиспускания, к моменту включения в группу или менее чем за один месяц до этого.

Пациенты были рандомизированы в две группы по 30 человек. Группа 1 в качестве медикаментозной профилактики острой задержки мочи на фоне стандартного послеоперационного ведения получала пред- и послеоперационную терапию альфа-адреноблокатором Фокусин (0,4 мг 1 раз в сутки), пациенты группы 2 не получали медикаментозной поддержки, направленной на коррекцию расстройств мочеиспускания. Прием альфа-адреноблокатора пациентами различался в зависимости от характера оперативного лечения. При операции на верхнем этаже брюшной полости больным назначался Фокусин за 5 дней до операции и 5 дней после, до момента полной активизации больного. При хирургическом вмешательстве на нижнем этаже брюшной полости Фокусин принимался по схеме: 5 дней до и 10 дней после операции.

Результаты и обсуждение

Анализируя данные базового обследования пациентов, не было отмечено значимого статистического различия между группами до лечения (табл. 2). Средний воз-

раст пациентов в 1-й и 2-й группах составил соответственно 61±4,75 и 62±3,97 года. Средняя продолжительность расстройств мочеиспускания на момент включения в анализ – 3,7±1,77 в 1-й группе и 4,1±1,50 года во 2-й группе. Средний балл IPSS в группах 1 и 2 составлял соответственно 16±3,7 и 15±4,9. Другие клинические показатели до начала лечения, представленные в таблице 2, также не имели статистически значимой разницы, то есть группы были однородны. По результатам нашего наблюдения в группе 1, где пациентам проводилась медикаментозная профилактика препаратом Фокусин, острая задержка мочеиспускания в раннем послеоперационном периоде возникла у 1 пациента (3,3%) и разрешилась после 2 дней интермиттирующих катетеризаций на фоне продолжения терапии альфа-адреноблокатором. Остальные пациенты группы 1 не имели проблем с качеством мочеиспускания после перенесенных операций за время послеоперационной реабилитации в стационаре. В группе 2 острая задержка мочеиспускания возникла у 7 пациентов (23,3%). В 5 случаях оказалась эффективной консервативная терапия: альфа-адреноблокаторы на фоне интермиттирующего или постоянного дренирования мочевого пузыря уретральным катетером сроком до 5 суток. В 2 случаях потребовалось установление троакарной цистостомы. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности

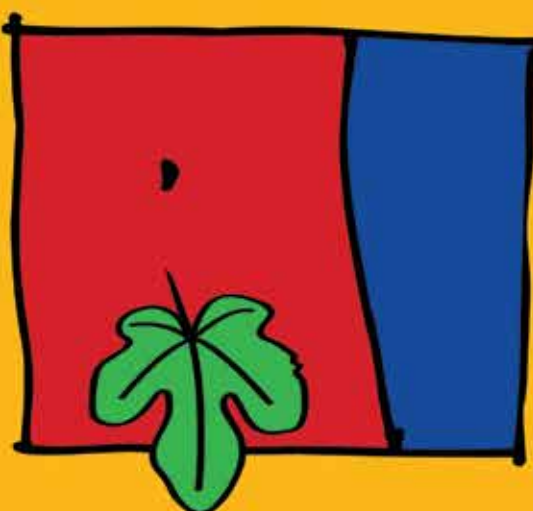
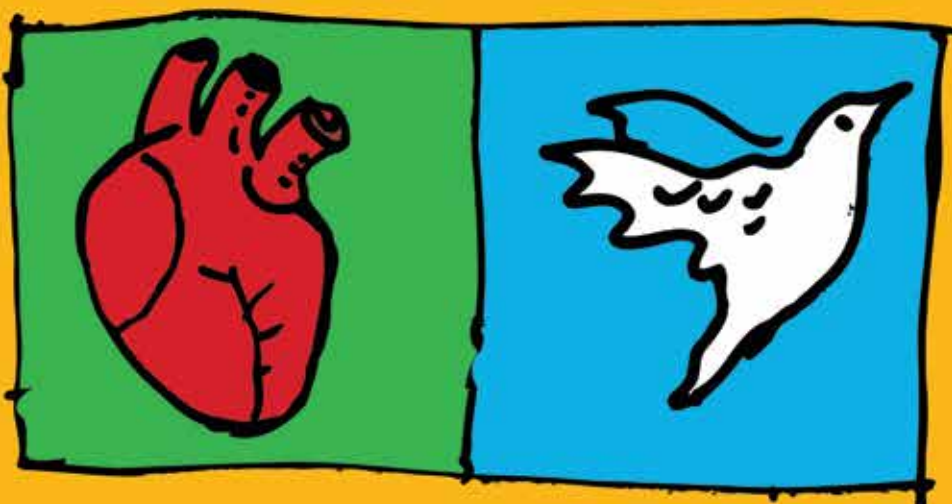
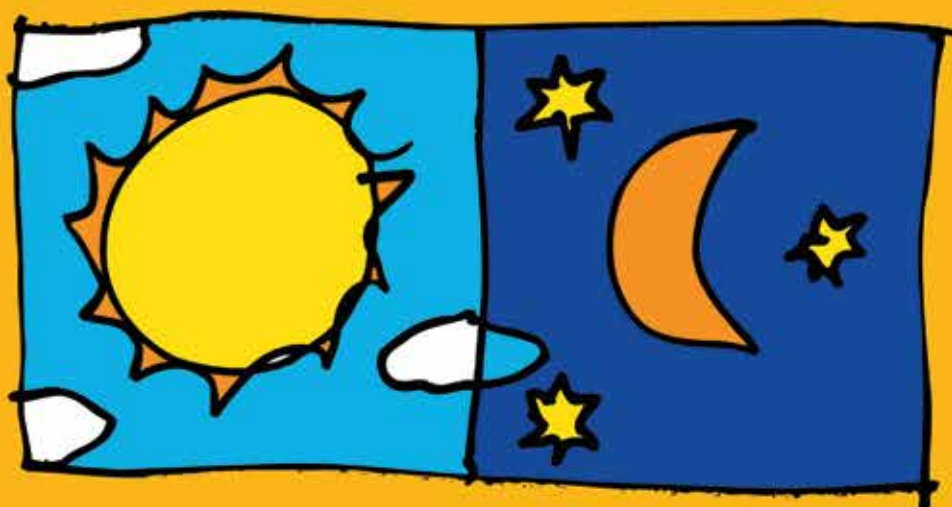
альфа-адреноблокатора Фокусин в профилактике послеоперационной острой задержки мочеиспускания. Результаты сравнения с контрольной группой однозначны и достоверны. Процент острой задержки мочи в контрольной группе составил 23%, что соответствует большинству наблюдений, по данным мировой литературы. Все пациенты, принимавшие препарат Фокусин, не имели значимых побочных эффектов, которые заставили бы отказаться от дальнейшего приема и прервать терапию. У 2 пациентов в послеоперационном периоде были отмечены эпизоды ортостатической гипотензии, которые, впрочем, нельзя было однозначно связать с приемом препарата. Возможно, они были обусловлены другими причинами раннего послеоперационного периода.

Заключение

Таким образом, Фокусин является эффективным препаратом для профилактики острой задержки мочеиспускания в послеоперационном периоде. Препарат обладает высоким профилем безопасности, хорошо переносится пациентами, не имеет выраженных побочных эффектов. По нашему мнению, для практического применения можно использовать приведенные выше схемы медикаментозной профилактики, использованные в рамках данной работы.

Список литературы
находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «ЭФ. Урология», 5/2011, с. 4-6



Жизнь
в фокусе

Фокусин[®]
тамсулозин

Современный подход к терапии ДГПЖ

ФОКУСИН®

Международное непатентованное название
Тамсулозин

Лекарственная форма

Капсулы с модифицированным высвобождением 0,4 мг

Фармакотерапевтическая группа

Альфа-адреноблокаторы

Препараты для лечения доброкачественной гиперплазии простаты.

Код АТХ G04CA02

Показания к применению

дизурические расстройства при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ).

Способ применения и дозы

Принимается внутрь по одной капсуле ежедневно после завтрака. Капсулу проглатывают целиком, не нарушая ее целостности и не разжевывая, так как это может оказать влияние на контролируемое высвобождение действующего вещества.

Курс лечения определяется индивидуально лечащим врачом.

Побочные действия

- повреждения, отравления и процедурные осложнения: синдром Floppy радужной оболочки

Часто

- головокружение

Нечасто

- головные боли
- сердцебиение
- постуральная гипотензия.
- ринит
- тошнота, рвота запор, понос,
- сыпь, зуд, крапивница
- нарушения эякуляции
- астения.

Редко

- обморок

Очень редко

- ангионевротический отёк
- приапизм

Противопоказания

- повышенная чувствительность к тамсулозину или вспомогательным веществам
- ортостатическая гипотензия в анамнезе
- тяжелая печеночная недостаточность
- с осторожностью — тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 10 мл/мин)
- дети до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

При сопутствующем назначении тамсулозина с атенололом, эналаприлом, нифедипином или теофилином не наблюдались никакие взаимодействия. При однократном применении с циметидином отмечено некоторое повышение концентрации тамсулозина в плазме крови; с фуросемидом — снижение концентрации, однако это не требует изменения дозы Фокусина®, поскольку концентрация препарата остается в пределах нормального диапазона.

В исследованиях не было обнаружено взаимодействия на уровне печеночного метаболизма с амитриптилином, сальбутамолом, глицерилхлоридом и финастеридом. Диклофенак и варфарин могут увеличивать скорость выведения тамсулозина.

Одновременное назначение других антагонистов α_1 -адренорецепторов может привести к гипотензивному эффекту.

Особые указания

При лечении тамсулозином в отдельных случаях возможно снижение давления крови, очень редко — развитие обморочного состояния. При первых симптомах ортостатической гипотензии пациента следует посадить или положить до исчезновения этих симптомов. Перед началом лечения тамсулозином больной должен быть тщательно обследован для исключения других заболеваний, симптомы которых схожи с симптомами доброкачественной гиперплазии предстательной

железы. Перед началом лечения и далее необходимо проводить пальцевое обследование предстательной железы через толстую кишку и при необходимости определять уровень специфического антигена простаты (ПСА).

К лечению пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <10 мл/минуты) нужно подходить с осторожностью, поскольку эти пациенты не были изучены.

Сосудистый отек редко появляется после использования тамсулозина. В случае сосудистого отека лечение должно быть немедленно прекращено, пациент должен быть под наблюдением до исчезновения отека, и тамсулозин не должен повторно применяться.

Во время операции катаракты у некоторых пациентов, которые лечились или лечатся тамсулозином, наблюдался интраоперационный синдром Floppy радужной оболочки (синдром суженного зрачка).

Синдром суженного зрачка может привести к увеличенным процедурным осложнениям во время операции. Поэтому не рекомендуется начинать лечение с тамсулозина у больных, кому планируется проведение операции катаракты.

Прекращение лечения тамсулозином 1 или 2 недели до операции катаракты считается полезным, выгодным, и продолжительность необходимого прекращения лечения тамсулозина, однако, еще не была установлена.

Во время предоперационной подготовки специалисты должны принять во внимание, прием тамсулозина, для принятия адекватных мер в управлении возможного развития синдрома суженного зрачка во время операции.

Беременность и лактация

Тамсулозин разработан только для лечения мужчин.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Исследования воздействий на способность вождения и управления аппаратами не выполнялись. Однако, пациентам нужно сообщить о возможности развития головокружения, снижения артериального давления и потери сознания.

Передозировка

О случаях передозировки не сообщалось.

Симптомы: может развиваться острая гипотензия, требующая проведения мероприятий, поддерживающих функцию сердечно-сосудистой системы.

Лечение: больному следует принять положение лёжа, что сразу же должно привести артериальное давление и частоту сердечных сокращений к нормальным значениям. Если размещение больного в горизонтальном положении не приводит к корректровке давления крови и частоты сердечных сокращений, то, возможно, потребуются введение объёмно-замещающих растворов и при необходимости введение сосудосуживающих средств. Необходимо проводить обычную вспомогательную терапию и контролировать почечную функцию. Диализ не эффективен, т.к. тамсулозин связывается с белками плазмы крови в очень больших количествах. Для предупреждения всасывания необходимо вызвать рвоту. В случае передозировки большим количеством соединения, необходимо провести промывание желудка, а также необходимо назначить приём активированного угля и осмотических слабительных средств, например, натрия сульфата.

Форма выпуска и упаковка

По 10 капсул помещают в контурную ячейковую упаковку из твердой бесцветной пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 3 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Наименование и страна организации — производителя

Зентива а.с., Глоговец, Словацкая Республика для Зентива к.с., У кабеловны 130, 102 37, Прага 10, Долни Мехолупы, Чешская Республика.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

РК-ЛС-5-N-018703 от 09.02.2012

Разрешение на рекламу №3696 от 25.10.2012 по 09.02.2017

Исследование эффективности препарата Леволет (левофлоксацин) у больных хроническим неспецифическим простатитом



Гурженко Ю.Н.

ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев

Проведена оценка эффективности использования нового антибактериального препарата группы фторхинолонов Леволет (левофлоксацин) производства фирмы «Др. Редди'с ЛТД» у 66 больных с хроническим простатитом. Установлена его высокая эффективность (80,0–93,5%). Препарат хорошо переносится и обладает минимальными побочными эффектами (6,0%).

Хронический неспецифический простатит (ХНП) среди генитальной патологии мужчин репродуктивного возраста по распространенности занимает одно из первых мест. Частота заболеваемости ХНП последнее время заметно возросла и составляет, по данным различных авторов, около 35–40% мужчин после 35 лет [1].

Причиной воспалительного процесса в предстательной железе являются инфицирование, иммунологические нарушения, гормональные и вегетативные сдвиги [1].

Лечение ХНП является задачей чрезвычайно сложной и неоднозначной. Принципы лечения ХНП: устранение факторов, способствующих и усугубляющих течение простатита (патогенетическое воздействие); проведение этиотропного лечения; купирование осложнений и последствий простатита; выработка схемы лечения в зависимости от этиологии, патогенеза и осложнений; предупреждение процесса обострения путем превентивных

курсов лечения и проведение общих лечебных мероприятий [1].

Для этиотропного лечения ХНП применяют большое количество антибактериальных препаратов, среди которых важное место занимают препараты группы фторхинолонов, к которым микроорганизмы еще не успели выработать факторы резистентности, а также с учетом их фармакокинетических и фармакодинамических свойств.

Учитывая эти факторы, фторхинолоны являются «золотым стандартом» для терапии ХНП.

Одним из таких лекарственных средств является препарат левофлоксацин. В настоящее время левофлоксацин выпускается под торговым названием Леволет® фирмой «Др. Редди'с ЛТД» (Индия) [4–6].

Леволет является фторхинолоном III поколения и представляет собой оптически активный левовращающий изомер офлоксацина – S-(–)-энантиомером рацемической смеси офлоксацина. Левофлоксацин в 8–128 раз активнее, чем D-офлоксацин.

Фармакокинетика.

Абсолютная биодоступность Леволета составляет около 99%, что соответствует полному всасыванию препарата при приеме внутрь. Прием внутрь 500 мг Леволета с пищей немного (на 1 ч.) удлиняет время достижения максимальной концентрации и незначительно (на 14%) снижает его значение. Таким образом, прием пищи не оказывает влияния на фармакокинетические и фармакодинамические свойства Леволета. Связывание с белками крови составляет 24–38% и не зависит от его концентрации. В плазме и моче Леволет обладает стереохимической стабильностью и не подвергается метаболическому инвертированию в правовращающий изомер – D-офлоксацин. Леволет подвергается незначительному метаболизму в организме человека и в основном выводится с мочой в неизмененном виде. После приема внутрь в течение 48 ч. около 87% дозы выводится с мочой в неизмененном виде и менее 4% в течение 72 ч. с калом.

ЛЕВОЛЕТ

левофлоксацин

Таблетки 250 и 500 мг №10, раствор для инфузий 100 мл 500 мг



ЛЕВОЛЕТ
левофлоксацин
Таблетки 250 и 500 мг №10, раствор для инфузий 100 мл 500 мг

- Биодоступность – 99%
- Хорошо проникает в органы и ткани
- Широкий спектр действия
- Применяется 1 раз в сутки

Показания к применению

- инфекции ЛОР-органов (синусит, средний отит)
- воспаления нижних дыхательных путей: обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония
- неосложненные и осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит), простатит
- инфекции кожи и мягких тканей (нагноившиеся атеромы, абсцесс, фурункулы)
- септицемия, связанная с перечисленными выше показаниями

Форма выпуска и упаковка

Таблетки, покрытые оболочкой 250 и 500 мг, раствор для инфузий 100 мл 500 мг

Показания к применению

- инфекции ЛОР-органов (синусит, средний отит)
- воспаления нижних дыхательных путей: обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония
- неосложненные и осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит), простатит
- инфекции половых органов (в т.ч. урогенитальный хламидиоз)
- инфекции кожи и мягких тканей (нагноившиеся атеромы, абсцесс, фурункулы)
- септицемия, связанная с перечисленными выше показаниями



Способ применения и дозы

Леволет в таблетках принимают внутрь, до еды или в перерыве между приемами пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. При синусите - по 500 мг 1 раз в сутки; при обострении хронического бронхита - по 250 - 500 мг 1 раз в сутки. При пневмонии - по 250 - 500 мг 1 - 2 раза в сутки (500 - 1000 мг/сутки). При инфекциях мочевыводящих путей - 250 мг 1 раз в сутки. При инфекциях кожи и мягких тканей - по 250 - 500 мг внутрь 1 - 2 раза в сутки. При заболеваниях почек дозу снижают в соответствии со степенью нарушения функции: при клиренсе креатинина 20 - 50 мл/мин - по 125 - 250 мг 1 - 2 раза в сутки; при 10 - 19 мл/мин - 125 мг 1 раз в 12 - 48 часов; меньше 10 мл/мин - 125 мг через 24 или 48 часов. Длительность лечения - 7 - 10 (до 14) дней.

Леволет в виде раствора для инфузий вводят один или два раза в день, внутривенно капельно медленно. Продолжительность вливания 500 мг (100 мл инфузионного раствора с 500 мг левофлоксацина) должна составлять не менее 60 минут. Больным с нормальной функцией почек (клиренс креатинина > 50 мл/минуту) можно рекомендовать следующий режим дозирования Леволета для инфузий: - воспаление легких: по 500 мг левофлоксацина 1-2 раза в день; - инфекции мочевых путей: по 250 мг левофлоксацина 1 раз в день (при тяжелых инфекциях возможно увеличение дозы); - инфекции кожи и мягких тканей: по 500 мг левофлоксацина 2 раза в день. В зависимости от состояния больного через несколько дней лечения можно перейти от внутривенного капельного введения на прием той же дозы препарата в форме, предназначенной для введения внутрь. Длительность лечения - 7 - 10 (до 14) дней.

Противопоказания

- гиперчувствительность к левофлоксацину или к другим хинолонам
- эпилепсия
- поражение сухожилий при ранее проводившемся лечении хинолонами
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Побочные действия

Часто - тошнота, рвота, потеря аппетита, повышение активности ферментов печени (АлАТ, АсАТ), повышение уровня билирубина и креатинина в сыворотке крови, печеночные реакции, эозинофилия, лейкопения.

В некоторых случаях - головная боль, головокружение, оцепенение, сонливость, нарушение сна, боли в животе, диарея, нарушение пищеварения, гемолитическая анемия, панцитопения, поражения мышц (рабдомиолиз), зуд, покраснение кожи, повышение чувствительности к солнечному и ультрафиолетовому излучению, (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), экссудативная многоформная эритема.

Редко - колит, в том числе псевдомембранозный (проявляется гемморрагической диареей), парестезии в кистях рук, дрожь, беспокойство, состояния страха, приступы судорог, спутанность сознания, тахикардия, падение артериального давления, сосудистый коллапс, поражения сухожилий (включая тендинит), мышечная слабость, суставные и мышечные боли, разрыв сухожилий, нейтропения, тромбоцитопения (склонность к кровоизлияниям или кровотечениям).

Очень редко - анафилактические и анафилактоидные реакции, (крапивница, бронхоспазм, отек Квинке), агранулоцитоз, гемолитическая анемия (учитывать при сахарном диабете), нарушения зрения и слуха, нарушения вкусовой чувствительности и обоняния, понижение тактильной чувствительности, психотические реакции типа галлюцинаций и депрессий, расстройства движений, в том числе при ходьбе, обострение порфирии, ухудшение функции почек вплоть до острой почечной недостаточности.

В единичных случаях - астенция, очень редко - лихорадка, аллергический пневмонит, васкулит.

Лекарственные взаимодействия

Действие Леволета снижают препараты, угнетающие моторику кишечника, сукральфат, магний- и алюминийсодержащие антацидные средства и соли железа, препарат следует принимать не менее, чем за 2 часа до или после приема этих средств. Совместный прием Леволета и нестероидных противовоспалительных препаратов, теофиллина повышает судорожную готовность. Циметидин и препараты, блокирующие канальцевую секрецию, замедляют выведение Леволета. Леволет увеличивает период полувыведения циклоспорина. При сочетании Леволета с антагонистами витамина К необходим контроль за свертывающей системой крови. Глюкокортикоиды повышают риск разрыва сухожилий. Алкоголь может усиливать побочные эффекты со стороны ЦНС (головокружение или оцепенение, сонливость, расстройства зрения), ухудшая реакционную способность и способность к концентрации внимания.

Особые указания

Во время лечения необходимо избегать сильного солнечного и искусственного ультрафиолетового облучения во избежание фотосенсибилизации. При подозрении на псевдомембранозный колит следует немедленно отменить Леволет и начать соответствующее лечение. При появлении признаков тендинита Леволет немедленно отменяют. У больных с поражением головного мозга в анамнезе (инсульт, тяжелая травма) возможно развитие судорог, при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы - риск развития гемолиза. При назначении Леволета больным сахарным диабетом необходимо учитывать возможность развития гипогликемии.

С осторожностью следует применять препарат у пациентов с нарушениями функции почек, поскольку у таких больных увеличивается период полувыведения Леволета.

В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Перед назначением и применением внимательно прочитайте инструкцию по медицинскому применению!
Отпускается по рецепту врача.

РК-ЛС-5-№016574 от 31.08.10г, РК-ЛС-5-№016575 от 31.08.10г, РК-ЛС-5-№017575 от 19.01.11г

Представительство Компании «Д-р Редди'с Лабораторис Лимитед» в РК 050012 г. Алматы, ул. Джандосова, 21,
адресный ящик №7, тел/факс: +7 727 3941294, 3941305.
Разрешение №3495 от 26.06.2012г.



Менее 5% дозы выводится с мочой в виде его единственных идентифицированных в организме дезметильных и N-оксидных метаболитов. Период полувыведения Леволета из плазмы составляет от 6 до 8 ч. после однократного приема внутрь. Длительный период $T_{1/2}$ позволяет назначать левофлоксацин один раз в день, что повышает комплаентность пациентов [7].

Механизм действия Леволета, как и других фторхинолонов, связан с ингибированием активности двух бактериальных ферментов ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, отвечающих за пространственные изменения в молекуле бактериальной ДНК, которые необходимы для нормальной репликации. Поскольку топоизомеразы выполняют различные функции, то для подавления жизнедеятельности микробной клетки достаточно ингибировать активность только одного фермента, активность второго может сохраняться.

Спектр активности препарата довольно широк. Леволет обладает широким спектром активности в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Леволет в большинстве случаев действует бактерицидно в концентрациях, равных или немного превышающих МПК возбудителя. Леволет активен против большинства штаммов следующих видов микроорганизмов:

Грамположительные микроорганизмы (*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*).

Грамотрицательные микроорганизмы (*Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*).

Внутриклеточные («атипичные») возбудители (*Chlamydia*, *Mycoplasma*).

Грамположительные микроорганизмы (*Staphylococcus epidermidis*, стрептококки группы C/F и G,

Streptococcus agalactiae, *Streptococcus milleri*, стрептококки группы *viridans*).

Грамотрицательные микроорганизмы (*Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter lwoffii*, *Bordetella pertussis*, *Citrobacter (diversus) koseri*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter sakazakii*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Pantoea (Enterobacter) agglomerans*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas fluorescens*, *Serratia marcescens*).

Грамположительные анаэробы (*Clostridium perfringens*) [8].

Противопоказания для применения Леволета: гиперчувствительность, эпилепсия, детский и подростковый возраст (до 18 лет), с осторожностью – пожилой возраст (высокая вероятность наличия сопутствующего снижения функции почек).

Рекомендуемые дозы и режимы дозирования. Стандартными являются дозы препарата Леволет в 250 и 500 мг, принимаемые внутрь каждые 24 ч. в соответствии с показаниями.

Безопасность приема Леволета. Левофлоксацин проявил себя как наиболее безопасный фторхинолон с низким уровнем гепатотоксичности (1 случай на 650 000 больных). Левофлоксацин, наряду с офлоксацином и моксифлоксацином, более безопасен в отношении патологического влияния на ЦНС. Кардиоваскулярное негативное воздействие левофлоксацина наблюдалось значительно реже, чем при использовании других фторхинолонов (1/15 млн. назначений, у спарфлоксацина – в 1–3% случаев). Диарея, тошнота и рвота – наиболее частые побочные эффекты, связанные с левофлоксацином, однако они встречаются гораздо реже, чем у других фторхинолонов [4–6].

Преимущества и свойства левофлоксацина, которые послужили основанием для выделения действующего начала офлоксацина в самостоятельный препарат: высокая клиническая эффективность, широкие показания к применению, устойчивость молекулы к транс-

формации в организме, достаточно хорошая переносимость, отсутствие взаимодействия с препаратами других фармакологических групп, наличие двух лекарственных форм – пероральной и инъекционной. Препарат выявляет более высокую активность в отношении грамположительных аэробных бактерий, «атипичных» патогенов – хламидий и микоплазм [2–6].

Материалы и методы

В клинике сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины» изучали клиническую эффективность препарата Леволет производства фирмы «Др. Редди'с ЛТД». Обследованы в динамике 66 пациентов с ХНП. Возраст больных от 21 до 41 года. Средний возраст пациентов составил $28,5 \pm 1,3$ года. Продолжительность заболевания – от 2 мес. до 6 лет.

Клиническая симптоматика у больных ХНП отличалась разнообразием: алгический синдром – у 55 (83,3%), дискомфорт в промежности – у 37 (56,1%), дизурические явления у 46 больных (69,7%), вегето-сосудистые расстройства – у 31 (47,0%), половые расстройства – у 22 (33,3%), в том числе – преждевременная эякуляция – у 15 (22,7%).

При объективном обследовании больных, в частности при ректальном исследовании предстательной железы болезненность определена у 66 (100%) пациентов; в 36 (54,5%) наблюдениях пальпировались расширенные и болезненные семенные пузырьки. Также проводили мониторинг общего состояния больных, анализы секрета предстательной железы, общий анализ мочи, бактериологическое и ультразвуковое исследование.

Леволет назначали в дозе 500 мг 1 раз в день на протяжении 15 дней. Кроме Леволета, в комплексном лечении больных ХНП с целью коррекции иммунного статуса и улучшения проникновения антибиотика в зону воспаления назначали иммуномодуляторы, гепатопротекторы, противотрихомонадные средства, пробиотики, симптоматическое лечение, физиотерапевтическое

лечение (магнитно-импульсная, виброакустическая терапия, пневмовибромассаж, гипертермия предстательной железы) [13–17].

Результаты исследования и их обсуждение

В динамике лечения состояние больных довольно быстро улучшилось. Болевые ощущения ликвидированы у 51 (92,7%) из 55 обследованных, дизурические явления купированы у 43 (93,5%) из 46 больных. Вегето-сосудистые расстройства купированы у 28 (90,3%) из 31 пациента. Вследствие ликвидации воспалительных явлений у 19 (86,3%) из 22 больных улучшилась половая функция (преждевременная эякуляция купирована у 12 (80,0%) из 15 пациентов).

При ультразвуковом исследовании продольный размер предстательной железы уменьшился с $4,4 \pm 0,2$ до $4,2 \pm 0,2$ см, а поперечный – с $4,3 \pm 0,1$ до $4,1 \pm 0,2$, что не является достоверным, несмотря на некоторую тенденцию к уменьшению размеров предстательной железы после лечения.

Лейкоцитарная реакция секрета

предстательной железы до лечения составила $88,5 \pm 8,5$ лейкоцитов в поле зрения; а после – $12,6 \pm 2,2$ лейкоцитов в поле зрения ($p < 0,05$).

Бактериологическое исследование секрета предстательной железы позволило выявить наличие бактериальной флоры у 48 (72,7%) больных: *Staphylococcus aureus* был обнаружен у 22 (33,3%); *Staphylococcus saprophyticus* – у 20 (30,3%) пациентов; *Staphylococcus epidermidis* в терапевтически значимом количестве – у 27 (40,9%); *Streptococcus faecalis* – у 12 (18,2%); *Enterococcus faecalis* – у 10 (15,1%). *Escherichia coli* – у 41 (62,1%), *Enterobacter cloacae* – у 2 (4,5%) пациентов.

После проведенной комплексной терапии с использованием Леволета рост патогенной микрофлоры в секрете предстательной железы выявлен *Escherichia coli* у 2 (5,7%) пациентов и *Staphylococcus aureus* тоже у 2 (5,7%) пациентов.

В течение всего курса лечения препарат Леволет отличался относительно хорошей переносимостью. Только у 4 из 66 пациентов (6,0%) отмечались незначительные побочные явления в виде тошноты (2 боль-

ных), головной боли (2 больных). Следует отметить, что эти явления были незначительными. Ни одному из пациентов не потребовалось проведения специального лечения в связи с вышеприведенными побочными реакциями и ни один из них не отказался от проводимой терапии. Не зафиксировано ни одного случая фототоксичности, что характерно для препаратов группы фторхинолонов.

Выводы

Леволет по своим свойствам является эффективным при лечении больных хроническим простатитом. Его эффективность составляет 80,0–93,5%.

Длительность пребывания препарата в организме делает возможным его прием 1 раз в сутки.

Левифлоксацин хорошо переносится больными и обладает минимальными побочными эффектами (6,0%), что указывает на терапевтическую ценность препарата Леволет.

Полученные результаты позволяют рекомендовать препарат Леволет для комплексного лечения хронических простатитов у мужчин.

Список литературы

1. Юнда И.Ф. Болезни мужских половых органов. – К.: Здоров'я. – 1989.
2. Hayakawa I., Atarshi S., Yokohama S. et al. Synthesis and antibacterial activities of optically active ofloxacin. Antimicrob. Agents Chemother., 1986; 29:163–164.
3. Une T., Fujimoto T., Sato K. et al. In vitro activity of DR – 3355, an optically active ofloxacin. Antimicrob. Agents Chemother., 1988; 32:1336–1340.
4. Яковлев В.П., Литовченко К.В. Левифлоксацин – новый антимикробный препарат группы фторхинолонов. Инфекция и антимикробная терапия, 2001; 3(5):132–140.
5. Tavanic (levofloxacin) iv/oral. Scientific Product Monograph. Hoechst-Marion Russel, 1999.
6. Буданов С.В., Васильев А.Н., Смирнова Л.Б. Первый «дыхательный» фторхинолон в терапии бактериальных инфекций. Принцип фармакодинамики и оптимизация режимов применения // Антибиотики и химиотерапия, 2001; 46(7):38–46.
7. Niederman MS., McCombs JS., Unger AN., et al. The cost of treating community acquired pneumonia. Clin Ther. 1998; 20:820–837.
8. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусов, С.Н. Козлова. – М., 2002. – www.antibiotic.ru/ab/
9. Fish DN. Fluoroquinolones adverse effects and drug interactions. Pharmacotherapy 2002; 21(10pt2); 2535–72.
10. Lipsky BA., Baker CA. Fluoroquinolones toxicity prophyl; a review focusing on newer agents. Clin Infect Dis 1999; 28:352–64.
11. Jones RN., Pfaller MA. Bacterial resistance: a worldwide problem. Diagn Microbiol Infect Dis 1998; 31:379–88.
12. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) / Под ред. проф. Воробьева П.А. // Ньюдиамед, М., 2000.
13. Сексологія і андрологія/ Пш ред. акад. О.Ф. Возіанова та проф. І.І. Горпинченка. – К.: Здоров'я, 1996.
14. Горпинченко І.І., Дранник Г.М., Імшинецька Л.П., Бойко М.І., Гурженко Ю.М., Судариков І.В. Використання імунотропних методів в лікуванні хворих хронічним простатитом // Методичні рекомендації – К., 1994.
15. Ильин И.И. Негонококковые уретриты у мужчин., 2-е изд. перераб. и доп. – М.: Медицина, 1993. – 256 с.
16. Мавров И.И., Бухарович В.Г., Глухенький Б.Т. и др. Контактные инфекции, передающиеся половым путем/ Под ред. И.И. Маврова. – К.: Здоров'я, 1989. – 230 с.
17. Скрипкин Ю.К., Шарапова Г.Я., Селицкий Г.Д. Болезни, передающиеся при половых контактах. – М.: Медицина. – 1985. – 284 с.

Впервые опубликовано в журнале «Здоровье мужчины», 1(44)/2013, с. 113–116

Алфирум

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
20.10.2010 №560

Торговое название

Алфирум

Международное непатентованное название

Альфузозин

Лекарственная форма

Таблетки с модифицированным высвобождением, 10 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество – альфузозин-лактозные гранулы 85 мг,

вспомогательные вещества: лактоза безводная, гипромеллоза, гидроксипропилцеллюлоза, повидон (PVP-K 30), кремния диоксид коллоидный безводный, тальк, магния стеарат.

Состав альфузозина-лактозных гранул: альфузозина гидрохлорид 10 мг, лактоза безводная 70 мг, кремния диоксид коллоидный безводный 2 мг, повидон (PVP-K 30) 2 мг, тальк 0,5 мг, магния стеарат 0,5 мг.

Описание

Таблетки круглой формы, двояковыпуклые, белого или почти белого цвета, с маркировкой «RY 10» на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения доброкачественной гипертрофии простаты.

Альфа-адреноблокаторы.

Код АТС G04CA01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция

Средняя биодоступность – 104,4% по сравнению с формой немедленного высвобождения (2,5 мг дважды в день). Максимальная плазменная

концентрация достигается спустя 9 часов после приема внутрь по сравнению с 1 часом при приеме таблеток с немедленным высвобождением.

После приема пищи, значения

C_{max} (максимальная плазменная концентрация) и C_{min} (минимальная плазменная концентрация) составляют – 13,6 (SD=5,6) и 3,2 нг/мл (SD=1,6) соответственно. Средний AUC_{0-24} – 194 (SD=75) нг.ч./мл.

Распределение

Связывание альфузозина с белками плазмы около 90%.

Метаболизм и Выведение

Альфузозин метаболизируется, в основном, в печени, только 11% выводится в неизменном виде с мочой. Большинство метаболитов (которые не обладают активностью) выводится с фекалиями (75–91%). Период полувыведения составляет 9,1 часов.

У больных с тяжелой печеночной недостаточностью период полувыведения увеличен.

Значение C_{max} и AUC умеренно увеличены у пациентов со сниженной почечной функцией. Необходимости в коррекции дозировки у больных с нарушенной функцией почек нет.

Фармакокинетический профиль альфузозина не изменяется при хронической сердечной недостаточности.

Пожилые

Фармакокинетические параметры (C_{max} и AUC) не увеличены у пожилых пациентов.

Фармакодинамика

Алфирум является производным хиназолина, активным при пероральном применении. Это избирательный антагонист постсинаптических альфа-1-адренорецепторов с периферическим местом действия.

Альфузозин показал избирательность действия на альфа-1-адренорецепторы, расположенные в предстательной железе, в треугольнике мочевого пузыря и в простатической части мочеиспускательного канала.

В результате прямого воздействия на гладкую мускулатуру тканей



предстательной железы, альфа-1-адреноблокаторы уменьшают сопротивление току мочи. Алфирум улучшает параметры выделения, снижая тонус уретры и сопротивляемость оттока из мочевого пузыря, и облегчает опорожнение пузыря.

У больных с доброкачественной гипертрофией предстательной железы было выявлено:

- значительное увеличение максимальной скорости тока (Q_{max}) в среднем на 30% у больных с Q_{max} 15 мл/сек. Такое улучшение наблюдалось, начиная с первой дозы;
- значительное снижение сопротивления току мочи и увеличение объема выделяемой мочи, вызывая позыв к мочеиспусканию;
- значительное снижение остаточного объема мочи.

Эти благоприятные уродинамические эффекты приводят к нормализации симптомов раздражения мочевых путей.

Алфирум может вызывать умеренный антигипертензивный эффект.

Показания к применению

- лечение функциональных симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Способ применения и доза

Рекомендованная дозировка для взрослых – 1 таблетка Алфирум 10 мг в сутки, сразу после еды. Таблетку нужно глотать целиком, нельзя жевать или измельчать. Продолжительность терапии устанавливает лечащий врач.

При острой задержке мочи, связанной с доброкачественной гиперплазией предстательной железы:

Начиная с первого дня катетеризации, препарат применяют в течение 3–4 суток, то есть 2–3 дня в ходе применения катетера и 1 день после его удаления.

Побочные действия

Часто

- тошнота, боль в животе
- астения

Редко

- слабость, головокружение, обморок
- тахикардия, ортостатическая гипотензия, боли за грудиной
- сухость во рту, диарея
- зуд, сыпь, потливость, отеки

Очень редко

- головная боль, сонливость
- обострение приступов стенокардии или ухудшение состояния у пациентов с ишемической болезнью сердца
- крапивница, ангионевротический отек

Противопоказания

- пациенты с повышенной чувствительностью к активному веществу или к любому из других компонентов препарата
- ортостатическая гипотензия в анамнезе
- комбинация с другими альфа-блокаторами
- печеночная недостаточность тяжелой степени
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Нерекомендованные комбинации:

С блокаторами альфа-1-рецепторов

Комбинации, которые следует принимать во внимание:

- с антигипертензивными препаратами: усиление гипотензивного эффекта и риск ортостатической гипотензии
- с нитратами: усиление гипотензивного эффекта
- с ингибиторами системы CYP3A4 – кетоконазол, итраконазол и ритонавир: повышение концентрации альфузозина в крови.

Одновременный прием кетоконазола в дозе 200 мг в сутки в течение 7 дней приводил к изменению фармакокинетических параметров Алфирум при приеме в суточной дозе 10 мг (увеличению C_{max} в 2,1 раз и AUC в 2,5 раза). Время достижения максимальной концентрации и период полувыведения Алфирум не изменялись.

При увеличении дозы кетоконазола до 400 мг в сутки в течение 8 дней, C_{max} и AUC Алфирум увеличивались,

соответственно в 2,3–3,0 раза.

Применение общего обезболивания пациентам, получающим Алфирум, может вызвать глубокую гипотензию. Рекомендуются, чтобы прием таблеток Алфирум прекращали за 24 часа до оперативного вмешательства.

Другие формы взаимодействия

Никакие фармакодинамические или фармакокинетические взаимодействия не отмечались между альфузозином и следующими препаратами: варфарин, дигоксин, гидрoхлоротиазид и атенолол.

Особые указания

Как и ко всем альфа-1-блокаторам у некоторых пациентов, получающих антигипертензивную терапию, может развиться ортостатическая гипотензия в течение нескольких часов после приема (головокружение, слабость, потоотделение). В таких случаях, пациент должен лечь, пока признаки полностью не исчезнут.

Эти реакции являются переходными и обычно не требуют прекращения лечения после корректировки дозы. Пациент должен быть предупрежден относительно возможного возникновения таких симптомов.

Лечение должно быть начато постепенно у пациентов с гиперчувствительностью к альфа-1-блокаторам. Таблетки Алфирум нужно принимать осторожно у пациентов, принимающих антигипертензивное лечение. Артериальное давление должно измеряться регулярно, особенно перед приемом таблеток.

У пациентов с коронарной недостаточностью, со стенокардией терапия должна быть продолжена, но если приступы стенокардии вновь появляются или ухудшается состояние больного, то прием таблеток Алфирум должен быть прекращен.

У пациентов с пониженной почечной функцией рекомендуется соблюдать осторожность при приеме препарата.

Пациенты должны быть предупреждены, что таблетку нужно глотать целиком. Не следует ломать, измельчать или жевать таблетки. Эти действия могут привести к несоответствующему высвобождению и всасыванию препарата, и поэтому возможны ранние неблагоприятные реакции.

Синдром «атоничной радужки» (Floppy Iris Syndrome) – отмечался при лечении тамсулозином. Единичные сообщения были также получены при

приеме другого альфа-1-блокатора и возможность такого эффекта не может быть исключена. Поскольку синдром атоничной радужки может привести к повышению осложнений в течение операции по поводу катаракты или если пациент в прошлом принимал альфа-1-блокатор, офтальмохирург должен быть предупрежден перед операцией.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Особенно в начале лечения следует принимать во внимание возможность развития головокружения и астенического состояния, что может повлиять на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами.

Передозировка

Симптомы – снижение артериального давления.

Лечение: в случае передозировки следует в положении лежа госпитализировать больного и проводить лечение гипотензии. Диализ неэффективен из-за высокой степени связывания Алфирум с белками.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной прозрачной бесцветной и фольги алюминиевой (ACLAR).

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в сухом и темном месте, при температуре ниже 25°C

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

RANBAXY LABORATORIES LIMITED,
Paonta Sahib Dist. Sirmour – 173025
Himachal Pradesh



Бессимптомная доброкачественная гиперплазия предстательной железы: три стороны одной проблемы



Тюзи́ков И.А.¹, Калинченко С.Ю.², Ворслов Л.О.², Тишова Ю.А.²

¹ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики-плюс», г. Ярославль

²РУДН, г. Москва

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) известна врачам давно, но до сих пор этиология и патогенез этого самого распространенного урологического заболевания остаются предметом научных дискуссий [1–9]. На фоне значительного прогресса в области фармакологии ДГПЖ и усовершенствования методов ее хирургического лечения как-то особняком стоит проблема, которую все считают вполне решенной, и возвращаться к ней снова и снова вроде бы не имеет никакого смысла. Речь идет о бессимптомной ДГПЖ, которая несмотря на свое современное и всех устраивающее решение (тактика активного динамического наблюдения), по нашему мнению, остается одним из самых существенных «камней преткновения» данного заболевания.

Исторически сложилось так, что ДГПЖ в отсутствие эффективных медикаментозных препаратов долгое время была типичным хирургическим заболеванием. С появлением в конце XX в. α-1-адреноблокаторов, а в начале XXI в. – ингибиторов 5-α-редуктазы мы поняли, что ДГПЖ больше не является исключительно хирургическим заболеванием предстательной железы и что ее можно лечить консервативными методами [1–9]. В настоящее время количество операций по поводу ДГПЖ в мире и России существенно уменьшилось, и около 70% пациентов получают эффективную консервативную медикаментозную терапию, цель которой, согласно большинству руководств, состоит в улучшении или полном купировании симптомов нижних мочевых путей (СНМП). Это ведет к улучшению качества жизни, а также предотвращению

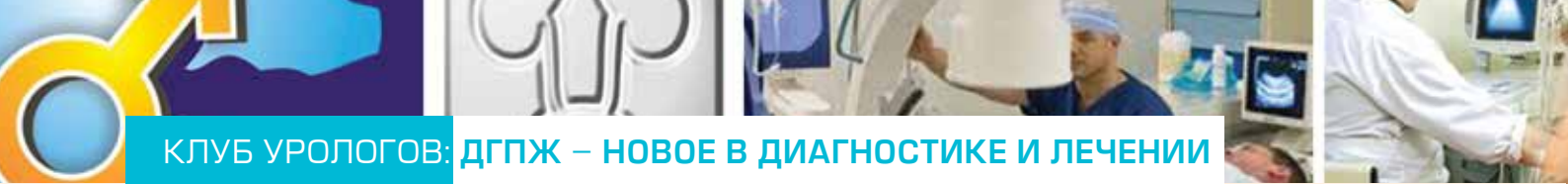
осложнений, таких как острая задержка мочеиспускания (ОЗМ) и ретенционные изменения в почках и верхних мочевых путях [4, 8, 9].

С другой стороны, бессимптомная ДГПЖ традиционно подлежит лишь динамическому наблюдению [4, 8, 9]. В этом еще один клинический парадокс. Мы начинаем лечить пациентов, когда уже появляются СНМП, приводящие их к урологу. Но лечить заболевания на ранних стадиях, не доводя пациента до операционного стола, – разве не в этом смысл профилактической урологии XXI в.? С учетом имеющихся положений известным фактором риска развития и прогрессирования ДГПЖ считается возраст и гормональный дисбаланс, с ним ассоциированный [4]. В то же время эффективных медикаментозных методов профилактики ДГПЖ современная урология не имеет [3–5, 8, 9]. Если цель терапии ДГПЖ –

улучшение качества жизни пациента, то становится понятным, что у бессимптомного пациента с увеличенной предстательной железой оно существенно не страдает, а потому лечить такого больного не надо. Сегодня требуется междисциплинарный взгляд на проблему бессимптомной ДГПЖ, т.к. она может стать не просто поводом для профилактического назначения целого ряда препаратов, но и своеобразным урологическим маркером системных гормонально-метаболических нарушений у мужчин, что мы и попытались сделать в данной дискуссионной статье.

Современные особенности эпидемиологии ДГПЖ

ДГПЖ – наиболее частая доброкачественная опухоль у мужчин, четко связанная с возрастом [1–3]. Она не представляет прямую угрозу жизни, но характерные для



нее СНМП способны существенно снизить качество жизни пациентов [4–6]. Различной выраженности СНМП/ДГПЖ наблюдаются у 30–50% мужчин в возрасте старше 65 лет, при этом первые симптомы нарушения мочеиспускания отмечаются уже у 10% мужчин старше 40 лет [3, 4, 6]. С возрастом частота гистологической и клинически значимой ДГПЖ увеличивается, при этом максимум заболеваемости приходится на возраст 70 лет [4, 5]. Истинная эпидемиологическая распространенность клинически значимой, а тем более бессимптомной ДГПЖ является сложной задачей для изучения и остается объективно неизвестной [3, 4, 9].

По данным некоторых статистических исследований, средняя частота обращаемости мужчин к урологу по поводу ДГПЖ в России составляет не менее 137 человек на 100 тыс. мужского населения [1, 3, 4]. Вряд ли это объективные и достоверные показатели, т.к. не все пациенты с СНМП/ДГПЖ обращаются к урологу. А.Л. Верткин и соавт. (2009) отмечают важнейшую современную особенность эпидемиологии урологических заболеваний в целом, которая состоит в том, что в течение последних 5 лет величина прироста частоты заболеваний органов мочеполовой системы в России превысила таковую при сердечно-сосудистой патологии, а ДГПЖ стала самым распространенным урологическим заболеванием мужчин пожилого и старческого возраста [7].

Согласно современным классическим представлениям, ДГПЖ является примером возраст-ассоциированной, хронической и прогрессирующей патологии у мужчин [8, 9]. Исследование Olmsted county (популяционное (2115 мужчин 40–79 лет) наблюдение в течение 12 лет) показало, что при естественном течении ДГПЖ происходит ухудшение по основным параметрам заболевания: симптоматика увеличивается на ~0,18 балла/год; скорость мочеиспускания (Q_{max}) снижается

на ~2% в год; размеры простаты увеличиваются на ~1,9% в год [10]. Доказанными факторами развития заболевания и его прогрессирования являются возраст (старше 50 лет), уровень простатспецифического антигена (ПСА) ($>1,5$ нг/мл), объем предстательной железы (>40 см³) и степень выраженности СНМП (>7 баллов по шкале IPSS-QL) [4, 8, 9]. Определенными прогнозирующими факторами являются также степень ноктурии и изменения потока струи мочи, выявляемые при урофлоуметрии [4, 8, 9].

Эпидемиологические исследования показывают, что даже у больных со значительным увеличением предстательной железы клинические симптомы долгое время могут не развиваться, т.к. прямых корреляций между размерами простаты и СНМП не выявлено [4, 7, 11]. Эти и ряд других факторов обуславливают определенные проблемы ранней диагностики ДГПЖ в России. Прежде всего, к ним можно отнести любовь к самолечению (причем самолечению, когда больные принимают препараты, ориентируясь на агрессивную рекламу в СМИ непроверенных лекарственных средств); нежелание обращаться к врачу или недоверие к нему; расценивание СНМП как закономерное проявление старости; убежденность, что эти проявления заболевания современная медицина лечить не может. Итог диагностики ДГПЖ в России плачевен: многие больные доводят себя до операционного стола в связи с возникновением осложнений заболевания, чему нередко способствуют и врачи, отказывая больным в терапии любых СНМП/ДГПЖ, мотивируя отказ лишь их «мягкой» выраженностью.

Таким образом, диагностика ДГПЖ в России поздняя, что не может рассматриваться как позитивный момент профилактической медицины XXI в. [7, 12]. Вместе с тем рассматривать сложности ранней диагностики ДГПЖ только как российскую особенность было бы неправильно. Проведенное в Италии

исследование, включавшее 18 540 мужчин (средний возраст – 66 лет) с СНМП, показало, что средний балл по шкале IPSS-QL у них не превышал 14, и это позволило в 87% случаев квалифицировать больных как не имеющих клинически значимых симптомов (!) [1]. Основной причиной нежелания обращаться к врачу у 70% больных было мнение, что указанные урологические нарушения являются следствием старения, а у 48% – страх перед возможной операцией. По данным дополнительного обследования, 86% больных нуждались в лечении (84% – в консервативном), 34% из них были направлены к урологу с первичного приема врача общей практики [1]. По мнению А.Л. Верткина и соавт. (2009), с учетом того, что посещение уролога для многих мужчин ассоциировано с определенным непонятным страхом и «ударом по мужскому самолюбию», помочь в скрининге на ДГПЖ могут и должны врачи общей практики, к которым в первую очередь обращается мужчина практически с любыми проблемами со здоровьем [7]. Однако российская медицина пока не готова к такому решению проблемы ни с кадровой, ни с технической, ни с методологической точек зрения, т.к. даже среди урологов продолжают споры по поводу того, когда начинать лечить ДГПЖ и что делать с бессимптомными пациентами и выявленной случайно увеличенной предстательной железой.

ДГПЖ: современные тенденции и противоречия медикаментозной терапии

Медикаментозная терапия, включающая α -1-адреноблокаторы, М-холинолитики и ингибиторы 5- α -редуктазы, – первая линия терапии в лечении ДГПЖ, изменившая наши представления о ДГПЖ как хирургическом заболевании [8, 9]. За последние 15 лет количество хирургических вмешательств по поводу ДГПЖ сократилось на 30% и имеет тенденцию к дальнейшему сокращению [4, 9]. Учитывая, что



рост заболеваемости ДГПЖ идет параллельно с увеличением частоты возрастного андрогенного дефицита у мужчин, мы полагаем, что если рекомендованным классом препаратов в лечении пациентов с ДГПЖ и возрастным гипогонадизмом станут еще и андрогены, то количество операций по поводу ДГПЖ будет единичным. Пока же андрогенотерапия рассматривается Европейским сообществом урологов как разрабатываемый и перспективный метод терапии симптоматической ДГПЖ, хотя к настоящему времени проведено огромное количество исследований, доказавших патогенетическую связь СНМП/ДГПЖ с дефицитом тестостерона [10–15]. Парадокс в том, что в нашей стране количество операций по поводу ДГПЖ, несмотря ни на что, остается немалым, и нередко на операционный стол попадают пациенты, не получавшие ранее терапии ни α -1-адреноблокаторами, ни ингибиторами 5- α -редуктазы либо принимавшие эти препараты без клинического эффекта. Почему? Потому, что мы до сих пор не знаем, как подходить к нестандартному больному с ДГПЖ. Как лечить? Когда начинать лечить? Чем лечить? Мы до сих пор не используем в полной мере эффективнейшего класса препаратов патогенетической терапии ДГПЖ – ингибиторов 5- α -редуктазы, реально и достаточно быстро приводящих к уменьшению размеров предстательной железы и значительному улучшению мочеиспускания, потому что мы боимся побочных эффектов на половую функцию, которые можно успешно нивелировать назначением андрогенных препаратов [12]. Несвоевременное и недостаточное использование в клинической практике ингибиторов 5- α -редуктазы сопряжено с повышением необходимости в хирургическом вмешательстве, после которого у ряда пациентов восстановление нормальной половой функции уже невозможно [12].

Мы полагаем, что понятия «стандартный больной» в медици-

не вообще быть не может, т.к. все больные разные! Именно попытки стандартизации наших пациентов приводят сегодня не только к лечебно-диагностическим трагедиям в отношении большинства урологических заболеваний, но и лишают врача-клинициста уникальной возможности использовать свое клиническое мышление, профессиональные эрудицию и кругозор на благо патогенетической диагностики и терапии конкретного и нестандартного в подавляющем большинстве случаев пациента!

На наш взгляд, нестандартный больной с ДГПЖ – это пациент, имеющий симптоматическое/бессимптомное увеличение предстательной железы, клинико-лабораторные признаки возрастного гипогонадизма, а также другие метаболические нарушения, ассоциированные с низким уровнем тестостерона (прежде всего ожирение, сахарный диабет (СД) 2-го типа, инсулинорезистентность, дислипидемию). Именно эти патологические состояния и составляют суть возраст-ассоциированной мужской эндокринологии. Такой пациент требует нестандартного лечения, включающего вместе с патогенетической терапией ингибиторами 5- α -редуктазы и симптоматической терапией α -1-адреноблокаторами обязательную коррекцию гипогонадизма – ключевого патогенетического механизма инсулинорезистентности, лежащей в основе индукции и прогрессирования ДГПЖ, что доказано многочисленными клинико-экспериментальными исследованиями последних лет, а также общепризнанным триггером активации интрапростатической системы ферментов 5- α -редуктаз, считающейся основным механизмом железистой пролиферации предстательной железы [10–18].

При слабовыраженных СНМП/ДГПЖ или их отсутствии, не оказывающих выраженного влияния на качество жизни (IPSS < 7 баллов, QL < 3), большинство руководств рекомендуют динамическое наблюдение за пациентом с любым объ-

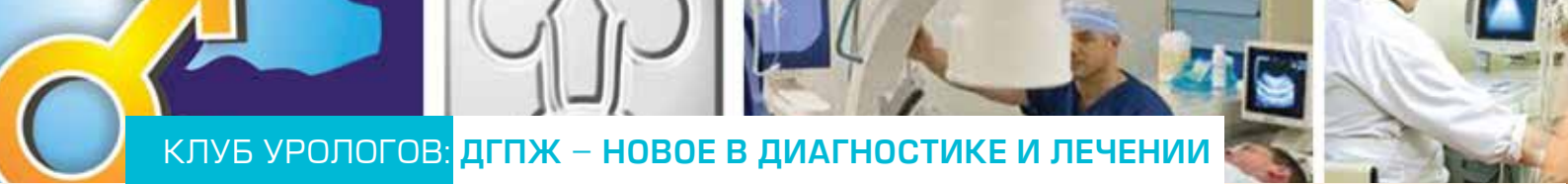
емом предстательной железы (уровень доказательности 1b; уровень рекомендаций А) [4, 8, 9]. Однако медикаментозная терапия ассоциирована с меньшим риском необходимости оперативного вмешательства, чем отсутствие лечения (наблюдение) (риск операции при лечении/риск операции без лечения = 0,76) [19].

Что такое бессимптомная ДГПЖ с точки зрения уролога?

Уролог в ДГПЖ видит прежде всего опухоль, которую необходимо при малейших подозрительных пальпаторных данных дифференцировать от рака предстательной железы. Считается, что после пальцевого ректального исследования (ПРИ) проведения ПСА-теста как первичного теста серологической диагностики в большинстве случаев достаточно для определения дальнейшей тактики ведения пациента [20–22]. При анкетировании по шкале IPSS-QL малосимптомной ДГПЖ считаются случаи, когда суммарный балл не превышает 7, а при выявлении суммарного балла, равного 0, констатируется отсутствие СНМП (бессимптомная ДГПЖ) [4, 8, 9, 25].

Таким образом, с точки зрения уролога-хирурга, бессимптомная ДГПЖ – это доброкачественная опухоль предстательной железы (ПСА < 4 нг/мл), что подтверждается выявлением увеличенной простаты при ПРИ и УЗИ при условии полного отсутствия СНМП (суммарный балл IPSS-QL равен 0) и остаточной мочи после мочеиспускания, а также риска осложнений ДГПЖ, которые являются абсолютными показаниями к операции независимо от ее размеров (ОЗМ в анамнезе, рецидивирующая инфекция мочевых путей + ДГПЖ, гематурия + ДГПЖ, камни мочевого пузыря + ДГПЖ, почечная недостаточность + ДГПЖ, дивертикулы мочевого пузыря + ДГПЖ, «средняя доля» аденомы) [4].

Однако урологи хорошо знают, что полной корреляции ни по одному из морфометрических пара-



метров ДГПЖ и ее клиническими проявлениями не существует [22, 23]. Выявление СНМП при ДГПЖ по опроснику IPSS-QL в целом ряде случаев не способствует получению объективной информации о состоянии нижних мочевых путей при первичном обследовании пациентов, что связано с неспособностью многих из них адекватно оценить характер своего мочеиспускания. Кроме того, в клинической практике чрезвычайно мало внимания уделяется такому симптому, как ноктурия, которая традиционно связывается лишь с ДГПЖ. Однако это не просто один из СНМП – это ранний маркер дисфункции нижних мочевых путей (в частности, ишемической цистопатии), который отражает дисбаланс гормонально-метаболического фона и одинаково часто встречается как у мужчин, так и у женщин [6, 24]. Урологический взгляд на ДГПЖ, как мы полагаем, соответствует оценке преимущественно макроморфометрических параметров ДГПЖ, за которыми не видны ее структурные особенности, патофизиологические и эндокринные аспекты.

Иными словами, урологи включают в лечебный процесс при ДГПЖ лишь на этапах дальнейшего ее симптоматического развития или повышения уровня ПСА (необходимость дифференциальной диагностики с раком предстательной железы), а стадия бессимптомной ДГПЖ ими чаще недооценивается, т.к. не представляет хирургического интереса. При урологическом подходе к проблеме бессимптомной ДГПЖ никогда не оценивается тот соматический и метаболический фон, на котором у пациента выявлено увеличение простаты без значимых клинических симптомов [25].

Решение о динамическом наблюдении больного с бессимптомным увеличением предстательной железы принимается врачом как бы «автоматически», по аналогии с любыми другими доброкачественными опухолями, которые можно долго наблюдать. При этом набор

стандартных препаратов совершенно одинаков как для больных без метаболических нарушений, так и для метаболически дискредитированных пациентов (например, с ожирением, СД 2-го типа и т.д.). Однако между опухолями предстательной железы и других органов имеется одно кардинальное отличие – предстательная железа является андроген-зависимым органом, и об этом лучше урологов знают патофизиологи и эндокринологи. Поэтому только они могут ответить на актуальный вопрос: всегда ли при увеличенной простате отсутствие СНМП означает полное мужское здоровье и отсутствие показаний к терапии?

Что такое бессимптомная ДГПЖ с точки зрения патофизиолога?

Экспериментаторы и патофизиологи продвинулись гораздо дальше клиницистов-урологов в понимании патофизиологических механизмов ДГПЖ, большинство из которых прямо или косвенно являются гормонально-обусловленными (теория «стволовой» клетки, дигидротестостероновая теория, теория андрогенно-эстрогенного дисбаланса, теория стромально-эпителиальных взаимоотношений, теория ингибирования клеточного апоптоза (программированной смерти клетки)) [3, 4].

Предрасположенность к развитию ДГПЖ может быть связана с генетическими особенностями андрогеновых рецепторов: у мужчин с меньшим числом триплетов CAG в гене андрогенного рецептора вероятность развития ДГПЖ выше, чем у тех, ген которых содержит большее число этих триплетов [26, 27]. Гипогонадизм – плохой прогностический маркер течения ДГПЖ [28, 29]. Дефицит тестостерона является доказанным патогенетическим фактором развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции (в т.ч. в тазовых и простатических сосудах), которая в урогенитальном тракте проявляется в виде тазового атеросклероза [28]. В его основе лежит дефицит

индуцируемого тестостероном оксида азота (NO) [28, 29]. Дефицит NO в простате является предиктором нарушения простатической гемодинамики, гипоксии органа с активацией системы фибробластов, что может приводить к усилению склеротических процессов в паренхиме предстательной железы или ее гиперплазии [13, 15, 17, 18]. Уровень мужских половых гормонов находится в обратной корреляции как от степени выраженности ожирения, так и от уровня инсулина крови – гормона с выраженным митогенным эффектом [30–35].

Работы по изучению роли андрогенного дефицита в патогенезе заболеваний предстательной железы достоверно продемонстрировали его патофизиологическую роль в инициации и прогрессировании большинства ее заболеваний, в т.ч. СНМП/ДГПЖ [13, 16, 30–34]. В лабораторной модели инсулинорезистентности доказан патофизиологический эффект инсулина на предстательную железу – на фоне избытка инсулина и индуцируемой им симпатической гиперактивности возникали СНМП в условиях активации простатической пролиферации или даже без таковой [13, 16]. Андрогенный дефицит, ассоциированный с ожирением и СД 2-го типа, является одной из ведущих причин любых СНМП у мужчин, а не только ассоциированных с ДГПЖ [25]. Изолированная однократная ноктурия, на которую большинство урологов может не обратить должного внимания, тоже может быть ранним маркером андрогенного дефицита у мужчин [24, 25].

Таким образом, с патофизиологической точки зрения ДГПЖ является результатом взаимодействия целого ряда гормонально-метаболических факторов, имеющих свою точку приложения в ткани предстательной железы, которые реализуют свои негативные эффекты посредством местных простатических факторов роста (в частности, через инсулиноподобные факторы роста-1, -2, -3, фактор некроза опухоли-α,



фактор роста нервных окончаний FGN, фибробластический фактор роста FGF и т.д.) [10–18]. Следовательно, точка зрения патофизиолога на сущность ДГПЖ коренным образом отличается от точки зрения уролога-практика. В ее основе лежит оценка преимущественно микроскопических параметров железы, но в связке с системными гормонально-метаболическими механизмами. По нашему мнению, такой подход близок к идеальному, к возможности патогенетически правильно построить диагностику и лечение больных.

Что такое бессимптомная ДГПЖ с точки зрения эндокринолога?

Для эндокринолога это «темная лошадка», о которой можно ничего не знать, – ведь есть урологи со скальпелями. При выявлении у своих профильных пациентов сопутствующей ДГПЖ эндокринолог в лучшем случае ограничится вопросом относительно получения лечения у уролога, а в худшем – сбор урологического анамнеза у пациента старшей возрастной группы не проводится вообще! Однако имеются новые уникальные данные, свидетельствующие о патогенетическом единстве метаболического синдрома и СНМП/ДГПЖ [13, 36–43].

C. Ozden et al. (2007) обследовали 78 мужчин с СНМП/ДГПЖ и пришли к выводу, что при наличии метаболического синдрома (МС) наблюдались достоверно более значительный, чем при его отсутствии, общий объем предстательной железы (1,0 против 0,64 mL/y соответственно) и медиана ежегодного прироста переходной зоны (1,25 против 0,93 mL/y соответственно) [13]. Дополнительно у больных с МС был отмечен достоверно более высокий уровень ПСА в сыворотке крови, который может считаться, по их мнению, индексом простатического объема и выраженности СНМП [13]. J. Hammarsten et al. (1998) установили, что мужчины с СД 2-го типа, леченной артериаль-

ной гипертонией и дислипидемией имели более высокую медиану роста ДГПЖ [26]. Авторы отметили, что ежегодная шкала роста ДГПЖ была непосредственно связана с диастолическим артериальным давлением и ожирением и обратно пропорционально связана с уровнем липопротеинов высокой плотности, а уровень инсулина сыворотки крови непосредственно коррелирует с общим объемом предстательной железы [36]. V. Kupelian et al. (2009) продемонстрировали, что присутствие МС было достоверно связано с более высоким баллом по шкале American Urological Association (AUA)-Symptom Index Score [37]. Мужчины моложе 60 лет с МС более вероятно сообщали о периодическом неполном опорожнении мочевого пузыря и ноктурии [37]. O. Demir et al. (2009) показали, что МС и его компоненты (особенно артериальная гипертония и леченная артериальная гипертония, повышенный уровень сахара крови или медикаментозно компенсированный СД 2-го типа, а также увеличение окружности талии) были ассоциированы с большей выраженностью СНМП/ДГПЖ [38]. M.C. Michel et al. (2004) показали, что артериальная гипертония непосредственно связана с СНМП/ДГПЖ по шкале IPSS и обратно пропорциональна максимальной объемной скорости потока мочи (Q_{max}) [39]. В японском перекрестном исследовании также показано, что мужчины, получающие терапию по поводу артериальной гипертонии или СД 2-го типа, более достоверно сообщают о СНМП [40]. Автономная гиперактивность, высокие уровни эндотелина-1 и интерлейкина-8 в сочетании с низким уровнем NO, обнаруженными при МС, в результате могут увеличивать активность ROK-системы и приводить к развитию СНМП/ДГПЖ [41–43]. Все эти патофизиологические нарушения протекают на фоне эндокринных нарушений (андрогенного дефицита, ожирения и инсулинорезистентности), которые, по нашему мнению, яв-

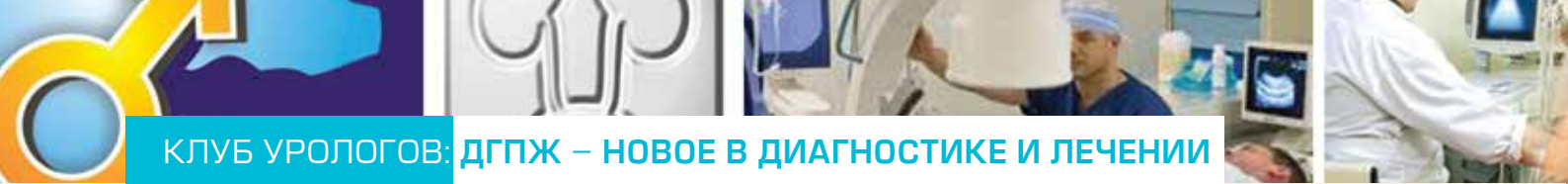
ляются важнейшими компонентами не только МС у мужчин, но и ДГПЖ [44–48].

Заключение

Понимая сложность и многогранность затронутой в статье темы, мы отдаем себе отчет в том, что наша точка зрения может существенно отличаться от традиционной и общепринятой. Однако, работая в междисциплинарной команде специалистов-единомышленников, мы поняли, что обрели счастье творческого и конструктивного решения практически всех проблем мужского здоровья на высоком методическом и профессиональном уровне. Представленная собственная концепция бессимптомной ДГПЖ основана не только на обширном литературном материале, но и на собственном большом клиническом опыте лечения больных с урологическими заболеваниями на фоне системных нарушений метаболизма. Мы пришли к выводу, что в настоящее время только работа в команде специалистов может реально помочь нашим пациентам получать качественное медикаментозное лечение, которое не просто облегчает симптомы того или иного заболевания, но и делает мужчину здоровым во всех отношениях. Мы поняли, что такое комплексное междисциплинарное взаимодействие и единое направленное клиническое мышление и есть тот идеал современной медицины, к которому нужно стремиться всем. Не стандартизация, а индивидуализация наших пациентов на фоне современных новых данных об этиопатогенезе ДГПЖ, внедрение их в широкую клиническую практику, профессиональный рост врачей разных специальностей в условиях доказательной медицины могут обеспечить реализацию принципов медицины XXI в., которая должна быть патогенетической и носить выраженный профилактический характер.

Список литературы
находится в редакции

Впервые опубликовано в Русском медицинском журнале, 34/2013
www.rmj.ru - Независимое издание для практикующих врачей



Клинико–морфологическая характеристика ПЖ на фоне лечения ингибиторами 5–альфаредуктазы при ДГПЖ



Кульченко Н.Г.¹, Бичерова И.А.², Страчук А.Г.², Гудкова И.Е.²

¹Кафедра гистологии и эмбриологии РНИМУ

²Троицкая городская больница ДЗ, г. Москва

Представлены результаты исследований по медикаментозному лечению больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). Данное исследование позволит лучше понимать клинко–патоморфологические процессы в предстательной железе, улучшить результаты лечения пациентов с ДГПЖ с помощью ингибиторов 5–альфаредуктазы (финастерида).

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одним из распространенных урологических заболеваний мужчин пожилого и старческого возраста. Около 50% мужчин в возрасте 60 лет страдают ДГПЖ, к 80 годам количество больных увеличивается до 80% [3, 4, 6].

Общепризнанными являются два метода лечения ДГПЖ: хирургический (трансуретральная резекция ПЖ, аденомэктомия) и медикаментозный (применение α -адреноблокаторов, ингибиторов 5-альфаредуктазы и растительных препаратов). Эффективность терапии ингибиторами 5-альфаредуктазы (финастерид) является доказанной и патогенетически обоснованной при ДГПЖ [1, 2, 4, 5].

В настоящее время количество пациентов, получающих консервативную терапию ДГПЖ, неуклонно растет. Большинство научных работ освещают клинко–фармакологическую сторону вопроса. Встречаются лишь единичные публикации о морфологических из-

менениях в ПЖ, в которых не проводилась корреляция клинических, морфологических и морфометрических данных.

Цель исследования: оценить клинко–морфологические изменения в предстательной железе у больных с ДГПЖ на фоне терапии финастеридом.

Материалы и методы

Был проведен анализ клинических и морфологических исследований ПЖ у 65 мужчин, страдающих ДГПЖ, средний возраст которых составил 64 ± 7 лет. В первую группу вошли 35 человек, которые получали в течение 6 месяцев непрерывно монотерапию финастеридом по 5 мг/сут. Вторую группу пациентов составили 30 мужчин, которые непрерывно в течение 6 месяцев не получали медикаментозную терапию, т.е. находились под динамическим наблюдением.

Критериями исключения были уровень ПСА выше 4 нг/мл, воспалительные заболевания нижних мочевыводящих путей, нейроген-

ные нарушения, камни мочевого пузыря.

Всем пациентам проводилось стандартное клиническое обследование, измерение суммарного балла по международной системе суммарной оценки симптомов при заболеваниях ПЖ по 35-балльной шкале (IPSS), оценка качества жизни по 6-балльной шкале (QOL), ультразвуковое исследование ПЖ.

Пациентам первой и второй групп проводилось морфологическое исследование ткани ПЖ, полученной интраоперационно. Производилось стандартное приготовление гистопрепарата с окраской гематоксилином и эозином. Для дифференцировки соединительнотканых структур (коллагеновые и эластические волокна) гистологические срезы окрашивались комбинированной методикой по ван Гизону.

Результаты и их обсуждение

Результаты применения финастерида у первой группы пациентов

ПЕНЕСТЕР

финастерид

Консервативная терапия гипертрофии предстательной железы

Международное непатентованное название

Финастерид

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг

Фармакотерапевтическая группа

Препараты, применяемые при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, ингибитор 5 альфа-редуктазы тестостерона

Код АТС G04CB01

Показания к применению

- лечение и контроль доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) (для уменьшения размеров предстательной железы; увеличения максимальной скорости оттока мочи и уменьшения симптомов, связанных с гиперплазией; снижения риска возникновения острой задержки мочи и связанной с этим вероятности хирургического вмешательства).

Пенестер должен назначаться только пациентам с гипертрофией предстательной железы.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза: 5 мг Пенестера — 1 таблетка в сутки (вне зависимости от приема пищи).

Пожилым людям или при нестабильной стадии почечной недостаточности (клиренс креатинина до 0.9 мл/сек) изменение дозы не требуется.

Продолжительность терапии до оценки ее эффективности должна быть от 6 до 12 месяцев.

Побочные действия

Часто

- снижение либидо, импотенция, нарушения эякуляции (снижения объема эякулята), гипертрофия молочных желез, снижение уровней ПСА

Редко

- кожные высыпания, болезненность груди

Частота неизвестна

- реакции гиперчувствительности, включающие зуд, крапивницу и отеки губ и лица.
- боли в яичках

Противопоказания

- повышенная чувствительность к любому из компонентов данного препарата.

В соответствии с показаниями препарат предназначен для применения исключительно у мужчин.

Лекарственные взаимодействия

Каких-либо клинически значимых взаимодействий препаратов не установлено.

Особые указания

Пациенты со значительным количеством остаточной мочи и/или значительно сниженным током мочи должны находиться под тщательным наблюдением в связи с вероятностью обструктивной уropатии.

Влияние на ПСА и выявление рака предстательной железы:

У пациентов с раком предстательной железы на фоне лечения Пенестером до сих пор клинического улучшения не было зарегистрировано. Пациенты с ДГПЖ и повышенными уровнями простат-специфического антигена (ПСА) находились под наблюдением в контролируемых клинических исследованиях, в которых повторно определялись уровни ПСА с проведением исследования биоптатов предстательной железы.

Для исключения рака предстательной железы врачи рекомендуют проводить исследование *per rectum* перед началом терапии Пенестером и затем периодически вместе с другими исследованиями.

Для выявления рака предстательной железы также используется сывороточный ПСА. В общем, концентрация ПСА > 10 нг/мл (Hybritech) требует дополнительного обследования и решения вопроса о проведении биопсии; в случае концентраций ПСА 4–10 нг/мл рекомендуется дополнительное обследование. У мужчин вне зависимости от наличия или отсутствия рака предстательной железы могут отмечаться значительные вариации концентрации ПСА. В связи с этим, нельзя исключить рак предстательной железы у мужчин с ДГПЖ, у которых концентрации ПСА в нормальных пределах независимо от лечения Пенестером. Концентрация ПСА < 4 нг/мл не исключает наличия рака предстательной железы.

ПЕНЕСТЕР

финастерид

Консервативная терапия гипертрофии предстательной железы

Пенестер приводит к снижению плазменных концентраций ПСА примерно на 50% у пациентов с ДГПЖ даже при наличии рака предстательной железы. Такое снижение концентраций сывороточного ПСА у пациентов с ДГПЖ на фоне лечения Пенестером должны приниматься во внимание при оценке данных по ПСА; оно не исключает сопутствующего рака предстательной железы. Такого снижения можно ожидать в пределах всего интервала концентраций ПСА несмотря на то, что они могут различаться среди пациентов. Анализ концентраций ПСА определялся в течение 4-летнего исследования Пенестера более чем у 3000 пациентов, что подтвердило, что необходимо удвоение концентраций ПСА у типичных пациентов, получавших Пенестер в течение более 6 месяцев по сравнению с нормальными концентрациями у нелеченных мужчин. При таком подходе сохраняется чувствительность и специфичность определения ПСА, как и его способность в выявлении рака предстательной железы.

Любое сохраняющееся повышение концентрации ПСА у пациентов, получавших лечение Пенестером, должно тщательно исследоваться с решением вопроса о неприемлемости терапии Пенестером.

Пенестер не снижает достоверно концентрацию свободного ПСА (отношение свободного ПСА к общему). Отношение свободного ПСА к общему остается постоянным при действии Пенестера. Если значение свободного ПСА применяется как цель при выявлении рака предстательной железы, его значение должно в любом случае корректироваться.

Препарат содержит лактозу. Пациенты с редкими наследственными проблемами в виде непереносимости галактозы, врожденной лактазной недостаточности или глюкозо-галактозной мальабсорбции не должны применять этот препарат.

Особенности влияния лекарственного средства на способность вождения автомобиля и управление механизмами

Не наблюдалось.

Передозировка

При передозировке специфической терапии не рекомендуется.

Форма выпуска и упаковка

По 10, 15 таблеток помещают в картонную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной/поливинилдихлоридной и фольги алюминиевой.

По 3 (по 10 таблеток), по 2 (по 15 таблеток) контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

Срок хранения

3 года

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Зентива, к. с., Прага, Чешская Республика

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ
ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ**

РК-ЛС-5-N-018701 от 09.02.2012

Разрешение на рекламу №3665 от 17.09.2012 по 09.02.2017

SANOFI 

За более подробной информацией
обращайтесь в ТОО «Санofi-авентис Казахстан»
050016, г. Алматы, ул. Кунаева 21 Б
Тел.: +7 727 244 50 96 – Факс: +7 727 258 25 96
www.sanofi-aventis.kz – www.sanofi.com

zENTIVA
КОМПАНИЯ ГРУППЫ SANOFI

KZ.FIN.14.04.01A



показывают, что к третьему месяцу лечения намечается положительная динамика как объективных, так и субъективных показателей мочеиспускания, а к шестому месяцу терапии получены статистически значимые изменения клинических симптомов ($p < 0,001$). К концу шестого месяца терапии финастеридом отмечается регресс суммарного балла IPSS на 22,2%, а QoL на 30,2% по сравнению с контрольной группой.

Уровень ПСА сократился на 15,2% через 3 месяца лечения и на 25,6% через 6 месяцев терапии. Причина столь значительного понижения уровня ПСА кроется в способности финастерида путем блокады фермента 5-альфаредуктазы снижать активность клеток ПЖ, являющихся основным источником ПСА.

Объем ПЖ при УЗИ прогрессивно уменьшался у первой группы пациентов по сравнению со второй на протяжении всего периода наблюдения. К концу третьего месяца объем ПЖ по данным УЗИ сократился на 10,4%, а к концу шестого месяца – на 18,7%, отмечалось усиление экзогенности ткани ПЖ, утолщение хирургической капсулы.

На фоне 6-месячного наблюдения в связи с нарастанием ирритативной и обструктивной симптоматики в основной группе выбыли из исследования 12 пациентов (34,2%), а в контрольной – 16 (53,3%). Ухудшение симптоматики у пациентов обеих групп можно объ-

яснить тем, что не учитывался в качестве критерия исключения характер роста и объем средней доли ПЖ. Всем пациентам проведено хирургическое лечение – чрезузрыная аденомэктомия. Что позволило получить и изучить на клеточном уровне интраоперационный морфологический материал.

По данным морфологического исследования у больных, которым проводилась монотерапия финастеридом, наблюдались существенные изменения в строме по сравнению с пациентами группы сравнения. В первой группе пациентов отмечалось уменьшение количества соединительной ткани и фибробластов, за счет чего снижался объем гиперплазированной ПЖ. Гладкие миоциты были разнонаправлены, видны признаки запустевания сосудов, истончение стенок артерий и вен. При дополнительной окраске по ван Гизону (рис. 1) отмечался усиленный фиброз стромы за счет увеличения количества коллагеновых волокон, их отека и фрагментации, практически полное отсутствие эластических волокон. Интересно, что гипоплазия стромы, склероз межалъвеолярных стромальных элементов, усиление коллагенизации базальной мембраны секреторного эпителия наблюдались даже в отдаленных участках ПЖ. При оценке сосудистого русла отмечался склероз внутренней и средней оболочки артериальных сосудов. Выявлена гипо-

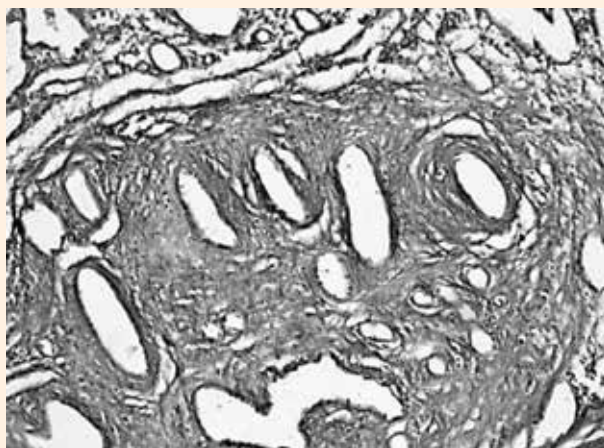


Рисунок 1. Ткань предстательной железы пациента, получавшего терапию финастеридом по поводу ДГПЖ. Окраска по ван Гизону. Увеличение $\times 20$. Выраженный фиброз стромы, склероз межалъвеолярного пространства, атрофия секреторного эпителия, склероз внутренней и средней оболочки артериальных сосудов ПЖ

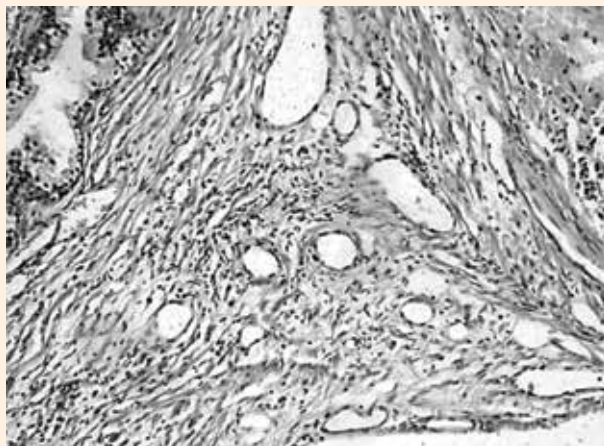


Рисунок 2. Ткань предстательной железы пациента, не получавшего медикаментозную терапию по поводу ДГПЖ. Окраска по ван Гизону. Увеличение $\times 20$. Отсутствие склероза стромы и паренхимы простаты, гипотрофия секреторного эпителия предстательной железы

трофия железистых клеток ПЖ, снижение их высоты, исчезновение секреторных гранул в апикальной части клеток.

Выводы

Проведенное исследование показало, что применение финастерида вызывает развитие фиброза не только стромального, но и железистого компонента ПЖ (что в первую очередь вело к снижению объема ПЖ), склерозирование оболочек артериальных сосудов ПЖ у больных с ДГПЖ, что может позволить использование финастерида в целях профилактики развития рака ПЖ.

Список использованной литературы см. на сайте logospress.ru/zvrach

Впервые опубликовано в журнале «Земский врач», 5(16)/2012, с. 55-56

Применение L-аргинина в лечении эректильной дисфункции



Горпинченко И.И.

Украинский институт сексологии и андрологии, г. Киев

Эректильную дисфункцию (ЭД) рассматривают в последнее время как эпидемию XXI века [1]. Частота этого расстройства существенно возросла, что связано как с истинным увеличением количества мужчин, страдающих ЭД органического генеза [2], так и с повышенным интересом исследователей к оценке половой функции как показателя качества жизни больного при различной патологии [3]. Если в 1948 году Kinsey диагностировал расстройство эрекции у 1,6% мужчин, то уже в 1979 году Jonson сообщил о 35% пациентах, страдающих ЭД. По нашим данным [4], у мужчин в возрасте старше 45 лет ЭД отмечена в 53–55% случаях.

Накоплен большой фактический материал, касающийся частоты и особенностей ЭД при многих соматических заболеваниях: сахарном диабете II типа, атеросклерозе, гипертонической болезни, частичном андрогенном дефиците и др.

Ключевым механизмом, приводящим к формированию ЭД, является функциональное либо органическое нарушение кавернозного кровотока [4].

Открытие и широкое внедрение в практику врачей-сексопатологов препаратов, влияющих на кровоток в половом члене (Viagra и другие блокаторы фосфодиэстеразы V типа), побудили к исследованиям, направленным на изучение биохимических механизмов, обе-

спечивающих физиологические механизмы эрекции в норме и при патологии. Было установлено, что основным веществом, влияющим на кровоток в половом члене, является оксид азота (NO). Снижение способности эндотелиальных клеток к выработке NO зачастую является основной причиной развития ЭД как функционального, так и органического характера. Оказалось, что неспособность клеток к продукции NO приводит к нарушению кровотока и снижению функции многих органов. Заболевания этих органов объединили общим названием – «эндотелиальная дисфункция». К ней могут быть отнесены: ЭД, сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца),

цереброваскулярная патология, атеросклероз периферических сосудов, метаболические нарушения (гиперхолестеринемия, гипергликемия, сахарный диабет II типа и его осложнения) и др.

Установлено, что синтез NO происходит во всех эндотелиальных клетках (в том числе в эндотелии кавернозных тел) из L-аргинина при действии фермента эндотелиальной NO-синтетазы (eNOS, NOS3). Путем достаточно сложных биохимических реакций NO в конце концов опосредованно релаксирует гладкомышечные клетки, что приводит к вазодилатации [4].

Одним из возможных путей устранения эндотелиальной

Таблица 1. Оценка качества эрекции

Качество эрекции	До лечения n=37 (100%)	После лечения n=37 (100%)
Отсутствие эрекции	18 (48,6%)	0 (0%)
Тумисценция без ригидности	12 (32,4%)	16 (43,2%)
Частичная эрекция	7 (18,9%)	15 (40,5%)
Полная эрекция	0 (0%)	6 (16,2%)

Таблица 2. Показатели шкалы МИЭФ

Показатель	До лечения	После лечения	p
Достижение эрекции (МИЭФ-1)	1,9±0,1	3,8±0,3	<0,05
Эрекция при сексуальной стимуляции (МИЭФ-2)	2,1±0,15	p>0,05	<0,05
Достаточность эрекции (МИЭФ-3)	2,3±0,2	4,0±0,2	<0,05
Сохранение эрекции (МИЭФ-4)	2,2±0,1	4,1±0,3	<0,05
Эрекция до завершения полового акта (МИЭФ-5)	2,7±0,3	4,2±0,1	<0,05
Число попыток совершить половой акт (МИЭФ-6)	2,4±0,2	3,9±0,15	<0,05
Удовлетворенность половым актом (МИЭФ-7)	2,2±1,1	4,6±0,3	<0,05
Удовольствие от полового акта (МИЭФ-8)	1,8±0,15	4,3±0,2	<0,05
Частота эякуляций (МИЭФ-9)	2,2±0,2	2,8±0,3	>0,05
Частота оргазмов (МИЭФ-10)	2,4±0,1	2,9±0,15	>0,05
Сексуальное желание (МИЭФ-11)	3,4±0,2	4,2±0,3	<0,05
Сексуальное желание (частота) (МИЭФ-12)	3,7±0,3	3,9±0,2	>0,05
Удовлетворенность сексуальной жизнью (МИЭФ-13)	1,4±0,15	3,6±0,1	<0,05
Удовлетворенность сексуальной жизнью с партнером (МИЭФ-14)	2,0±0,1	3,8±0,2	<0,05
Уверенность в достижении и поддержании эрекции (МИЭФ-15)	2,1±0,2	4,6±0,3	<0,05

p – достоверность различий с показателем до лечения.

дисфункции является усиление синтеза NO из L-аргинина. Последний является основным субстратом для синтеза NO [5].

Накоплено много данных, касающихся благоприятного воздействия препаратов, содержащих L-аргинин, при гиперхолестеринемии, гипертонической болезни, стенокардии, хронической сердечной недостаточности у больных после аортокоронарного шунтирования и другой патологии [6].

Целью исследования являлась оценка эффективности L-аргинина (препарат Тивортин® аспартат фирмы «Юрия-Фарм») при ЭД, обусловленной эндотелиальной дисфункцией.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 37 мужчин в возрасте 47–58 лет, страдающих сахарным диабетом II типа, гипертонической болезнью (I стадия), ожирением

I–II стадии, дислипидемией, ЭД легкой и средней тяжести.

Больные принимали Тивортин® аспартат по 5 мл 3 раза в день во время еды в течение 30 дней.

Результаты исследования и их обсуждение

Показатели, характеризующие качество эрекции у больных ЭД до и после лечения, представлены в табл. 1.

Таблица 3. Данные реофаллографии

Показатели реофаллографии	До лечения	После лечения	p
Реографический индекс (РИ)	0,32±0,01	0,44±0,02	<0,05
Удельный кровоток (dv)	0,142±0,02	0,151±0,06	>0,05
Минутный кровоток (Q мин.)	9,57±0,04	13,7±0,01	<0,05

Таблица 4. Данные доплерультрасонографии полового члена

Показатели	До лечения	После лечения	p
Пиковая систолическая скорость, см/с	16,7±0,9	27,3±0,4	0,05
Конечная диастолическая скорость, см/с	3,8±1,0	2,9±0,7	0,05

Как видно из данных табл. 1, подавляющее большинство (30 человек, 81%) больных с ЭД до лечения не могли осуществлять половой акт из-за недостаточной эрекции.

После лечения 21 больной (56,7%) мог осуществлять интимную близость при достаточной эрекции, при этом у 6 (16,2%) пациентов эрекция восстановилась полностью.

Динамика показателей шкалы Международного индекса эректильной функции (МИЭФ) представлена в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, показатели, характеризующие качество эрекции после приема Тивортин® аспартата (МИЭФ 1,2,3,4,5,15), достаточно улучшились, что позволило пациентам повысить сексуальную

активность (МИЭФ-6). В результате удовлетворенности половым актом (МИЭФ-7) возросло сексуальное желание (МИЭФ-11) и в целом возросла удовлетворенность половой жизнью (МИЭФ-14).

Объективные показатели, характеризующие гемодинамику в половом члене, представлены в табл. 3 и 4.

Как видно из данных табл. 3, после лечения улучшились два показателя (реографический индекс и минутный кровоток), характеризующие гемодинамику в половом члене.

По данным доплерографии сосудов полового члена после курса применения Тивортин® аспартата достоверно усилился приток крови в кавернозных телах, при этом конеч-

ная диастолическая скорость не изменилась.

Выводы

Таким образом, монотерапия L-аргинином (препарат Тивортин® аспартат) оказывает положительное влияние на выраженность эрекции у больных ЭД, обусловленной эндотелиальной дисфункцией, что подтверждается субъективной оценкой пациентов, данными опросника МИЭФ и объективными показателями (реофаллография, доплерография), характеризующими улучшение кровотока в половом члене. Тивортин® аспартат может быть рекомендован в качестве препарата патогенетической терапии при ЭД сосудистого генеза.

Список литературы

1. Горпинченко И.И. Мужчина в XXI веке. Сексологические и андрологические аспекты // Здоровье мужчины. – 2012. – №4. – С.15–18.
2. Горпинченко И.И., Мирошников Я.О. Эректильная дисфункция. – Медицина світу. – 2009. – 85 с.
3. Лечение эректильной дисфункции / Под редакцией профессора И.И. Горпинченко. – К.: Изд. Дом «Професионал». – 2008. 191 с.
4. Горпинченко И.И. Геронтологическая сексопатология. – К.: Здоровье. – 1991. – 168 с.
5. Boger K.H. The pharmacodynamics of L-arginin. J. Natk. – 2007. – №137. – P.1650S–1655S.
6. Бабушкина А.В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины // Укр. мед. часопис. – 2009. – 6(74). – С.1–6.

Впервые опубликовано в журнале «Здоровье мужчины», 1/2013, с. 14-15

Заболевания почек как клиническая «маска» андрогенного дефицита у мужчин



Тюзи́ков И.А.

ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики-плюс», г. Ярославль

В лекции на основе результатов современных исследований освещены патогенетические связи между нарушениями обмена половых гормонов и хроническими заболеваниями почек у мужчин, а также подробно рассмотрены прямые и опосредованные патофизиологические механизмы этих связей. Андрогенный дефицит у мужчин является достоверным и независимым фактором риска прогрессирования хронических почечных заболеваний и летальности от них, поэтому хронические заболевания почек у мужчин необходимо рассматривать как комплексную междисциплинарную проблему с гендерных позиций.

Современные исследования наглядно свидетельствуют о неуклонном росте частоты гормонально-метаболических нарушений в мужской популяции, среди которых наибольший практический интерес представляет дефицит мужских половых гормонов (андрогенный дефицит, или гипогонадизм), так как с ним достоверно ассоциируются многие соматические и эндокринные, в том числе и возраст-ассоциированные заболевания, которые приобрели в настоящее время характер настоящей «неинфекционной эпидемии XXI века» [1, 2, 3]. Не только типичные андрологические проблемы (нарушения эректильной функции, мужское бесплодие и т.д.), но и такие актуальные медико-социальные заболевания, как ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа), метаболический синдром (МС), остеопороз, уролитиаз, депрессии, составляющие неотъемлемую часть практической работы врача любой специальности, в своем патогенезе достоверно и неразрывно связаны с дефицитом мужских половых гормонов [1-5]. Обладая це-

лым спектром андрогенных, анаболических, антигонадотропных, репродуктивных, психофизиологических и гемопозитических эффектов, тестостерон является ключевым универсальным метаболическим мужским половым гормоном с точки зрения органного приложения его эффектов, включая почки, что предопределяет гендерные особенности заболеваний почек [2, 3, 6–8].

Исследования, посвященные влиянию половых гормонов на анатомо-функциональное состояние почек, имеют довольно давнюю научную историю, а механизмы взаимодействия андрогенов и ренальных структур в патогенезе хронических заболеваний почек (ХЗП) в настоящее время продолжает активно изучаться как на лабораторных моделях, так и в клинических исследованиях [6–8].

Половые гормоны и почки: есть ли патогенетическая связь?

Наиболее ранние и ставшие уже классическими экспериментальные

работы Harvey A.M. с соавторами (1966) показали, что клиренс креатинина – ценного и общепринятого показателя оценки клубочковой фильтрации – более постоянен у самок, но не у самцов, так как секреция креатинина в почках является функцией проксимальных отделов тубулярной системы почек, которая находится под влиянием мужских половых гормонов, т.е. является андроген-зависимой [6].

В более поздних работах Handelsman D.J. с соавторами (1985) описали уникальную лабораторную модель для исследования функции тестикулярного стероидогенеза в условиях экспериментальной уремии (нефрэктомия у половозрелых самцов крыс с последующей ишемией единственной почки) [7]. При этом уровень клубочковой фильтрации у самцов был снижен на 87% от исходного, одновременно отмечались характерные биохимические изменения в периферической крови, а также уменьшение массы яичек, придатков яичек, простаты, семен-

ных пузырьков [7]. В то же время у самцов оказались сниженными уровни гонадотропинов и общего тестостерона в крови, а уровень пролактина оказался увеличенным по сравнению с интактными самцами. Интратестикулярная концентрация общего тестостерона и его концентрация в периферической венозной крови были снижены соответственно на 73% и 85% по сравнению с интактным контролем, в то время как в сперматических венах уровень тестостерона был снижен только на 47%, что авторы объяснили уменьшением кровотока к яичку на фоне уремии [7]. Чувствительность клеток Лейди-га при экспериментальной уремии к хорионическому гонадотропину была нормальной или повышенной как *in vivo*, так и *in vitro* [7]. Сперматогенез оказался существенно нарушен у самцов в состоянии уремии, но эти репродуктивные нарушения оказались обратимыми: в течение 3 месяцев после перенесенной уремии и восстановления функции почек сперматогенез практически полностью нормализовался у всех самцов [7]. Нарушения обмена тестостерона при уремии Handelsman D.J. с коллегами (1985) назвали уремическим гипогонадизмом [7]. Ранние нарушения синтеза андрогенов на фоне уремии, по их мнению, происходят вследствие центральных дефектов синтеза гонадотропинов (лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ)) в гипофизе с последующим развитием тестикулярного и периферического гипоандрогенизма [7].

Позже Tanaka A. с соавторами (1995) в экспериментальных исследованиях у крыс линии Wistar/Tw показали, что почечная функция у самцов начинает уменьшаться приблизительно в возрасте 10 месяцев, достигая максимума к 16-месячному возрасту [8]. После андрогенной депривации (орхэктомия) у самцов потребление воды, скорость почечного плазмотока и клубочковой фильтрации оказались ниже, чем в интактном контроле [8]. Был сделан вывод, что снижение уровня андрогенов ускоряет почечную дисфункцию, в том числе, в связи со старением, что приводит к более раннему развитию

полидипсии и полиурии именно у самцов крыс, а не у самок [8]. Если эти результаты экстраполировать на популяцию людей и принять во внимание современную концепцию возрастного андрогенного дефицита у мужчин, то в ее рамках возрастное снижение функции почек у мужчин, помимо других факторов, также может быть объяснено развивающимся и прогрессирующим с возрастом дефицитом мужских половых гормонов [2, 9–11]. Механизмы патогенетического взаимодействия между половыми гормонами и анатомо-функциональным состоянием почек являются сложными и многокомпонентными: с одной стороны, дефицит мужских половых гормонов может выступать как независимый фактор риска развития и прогрессирования ХЗП и хронической почечной недостаточности (ХПН); с другой стороны, ХЗП/ХПН способны индуцировать андрогенный дефицит у мужчин [2, 7, 8, 12–16].

По мнению Niemczyk S. с соавторами (2012), при исследовании базовых эндокринологических нарушений при ХЗП и уремии наиболее клинически значимыми гормональными нарушениями, ассоциированными с патологией почек у мужчин, являются андрогенный дефицит, вторичный гиперпаратиреозидизм, инсулинорезистентность, нарушения синтеза гормона роста и гиперпролактинемия [16]. Однако, по их мнению, гипоталамо-гипофизарная система как основной вегетативный регуляторный центр пока не подвергалась комплексному исследованию при данной патологии, хотя клиническая практика уже настоятельно требует этого [16].

Андрогенный дефицит и ХЗП/ХПН у мужчин: параллели эпидемиологии

Современные эпидемиологические данные свидетельствуют о высокой частоте нарушений синтеза и эффектов андрогенов у мужчин с ХЗП/ХПН [14, 17–20]. Частота андрогенного дефицита у мужчин с единственной почкой после нефрэктомии может достигать 60%, при этом у 50% из них выявляется снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), а еще у 30% обследованных мужчин

диагностируется ранняя доклиническая стадия нефропатии единственной почки в виде клубочковой гиперfiltrации [14].

Albaaj F. и соавторы (2006) при обследовании 214 мужчин с ХПН выявили у 26,2% из них снижение уровня общего тестостерона крови, а еще у 30,3% больных он находился на погранично-низком уровне референтных значений [17]. Существенных изменений уровня секс-стероид связывающего гормона (СССГ) и ЛГ авторами не выявлено [17]. По их мнению, дефицит мужских половых гормонов у мужчин с ХПН может быть потенциально обратимым фактором риска развития уремического остеопороза и сексуальной дисфункции [17]. Результаты проведенных Bellinghieri G. с соавторами (2008) исследований свидетельствуют о наличии прямой корреляции между выраженностью нарушений эректильной функции у мужчин с ХПН и уровнем клубочковой фильтрации, а также об обратной корреляции между уровнем общего тестостерона и холестерина крови, что позволяет предположить единый механизм повреждения сосудов почек и полового члена – эндотелиальную дисфункцию [18]. Авторы также отметили более высокую частоту андрогенного дефицита у мужчин с диабетической нефропатией стадии 3 и более низкий уровень общего тестостерона крови у курильщиков с ХЗП стадии 2 [18]. Эти данные подтверждают прямую корреляцию между половыми нарушениями и почечной недостаточностью у мужчин, а также роль СД 2 типа и курения в развитии гипоандрогении у пациентов с различными стадиями ХЗП [18].

По данным Yilmaz M.I. с соавторами (2011), ухудшение почечной функции закономерно приводит к снижению синтеза тестостерона у мужчин с ХЗП, а низкий уровень тестостерона увеличивает риск смертности у мужчин с патологией почек [19]. Уровни общего и свободного тестостерона крови находятся в прямой корреляции со степенью ухудшения почечных функций [19]. Риск сердечно-сосудистых катастроф уменьшается на 22% для каждого увеличения уровня общего тестостерона крови на 1 нмоль/л, который сохраняется

после поправки на возраст, почечную функцию, СД 2 типа, предыдущий сердечно-сосудистый анамнез и уровень С-реактивного белка, при этом аналогичные корреляции выявлены и для свободного тестостерона крови [19]. Уменьшение уровня эндогенного тестостерона крови у мужчин с прогрессирующими ХЗП, находящихся на гемодиализе, было обратно пропорционально и достоверно связано с наличием эндотелиальной дисфункции и увеличивало риск будущих сердечно-сосудистых катастроф у них [19].

Iglesias P. с соавторами (2012) у 26–66% мужчин с ХПН выявили андрогенный дефицит, который сопровождался повышением концентрации ЛГ в сыворотке крови, т.е. носил характер гипергонадотропного гипогонадизма, что указывало на прямое токсическое воздействие уремических токсинов на тестикулярный стероидогенез [20]. Кроме того, низкий уровень общего тестостерона у пациентов на гемодиализе был связан с увеличенным риском смертности, что представляется крайне важным для клинической практики нефрологии и трансплантологии [20]. По мнению авторов, уремически-ассоциированный гипогонадизм является многофакторным в своем патогенезе, поэтому его клиническое течение довольно редко улучшается даже при подключении к лечению ХПН гемодиализа, обычно гонадная дисфункция нормализуется только после успешной трансплантации почки [20].

Усугубление андрогенного дефицита у мужчин на гемодиализе может быть объяснено часто развивающейся гиперпролактинемией по стрессовому типу, которая способна быть самостоятельным фактором индукции так называемого гиперпролактинемического гипогонадизма [2, 15, 16].

При этом следует признать, что в рутинной нефрологической практике гормональные исследования не проводятся, андрогенный дефицит и гиперпролактинемия у таких пациентов не выявляются и, соответственно, не корректируются, что является одним из факторов прогрессирующего ухудшения почечных функций, несмотря на, казалось бы, «правильное» и «адекватное существующим

стандартам» лечение. Очевидно, пришло время рассматривать ХЗП у мужчин как междисциплинарную проблему, и с учетом ни у кого не вызывающей сомнения гендерности уронефрологической патологии разрабатывать новые стандарты, в рамках которых минимальный гормональный скрининг стал бы обязательным этапом комплексного обследования этой категории довольно тяжелых пациентов.

Кроме того, андрогенный дефицит достаточно часто сопутствует уролитиазу и кристаллурии у мужчин с или без ХЗП [21–24]. При этом андрогенный дефицит выступает не как изолированный фактор камнеобразования или кристаллурии, а как часть единой биохимической цепи, среди ключевых компонентов которой находятся ожирение и инсулинорезистентность [25, 26]. Достоверно установлено, что уровень андрогенов в крови у мужчин обратно пропорционально связан с выраженностью ожирения и уровнем инсулина крови [27–29]. Частота ассоциации андрогенного дефицита и ожирения у мужчин настолько высока, что в настоящее время многие исследователи рассматривают андрогенный дефицит как один из перспективных новых компонентов метаболического

синдрома (МС) у них [3].

С другой стороны, современные клинико-эпидемиологические исследования достоверно связывают ожирение и МС у мужчин с уролитиазом и кристаллурией, и этот факт позволяет многим исследователям рассматривать уролитиаз и андрогенный дефицит как синергические дополнительные компоненты МС у мужчин [30].

Предполагаемая частота андрогенного дефицита у мужчин с уролитиазом и кристаллурической нефропатией может оказаться достаточно высокой, так как дефицит тестостерона у мужчин способен усугублять клиническое течение всех компонентов МС как наиболее важного современного этиологического фактора уролитиаза, поскольку ведет к нарушению клубочковой фильтрации, ухудшению физико-химических свойств мочи, выступая как литогенный фактор, а также посредством снижения тонуса верхних мочевых путей негативно влияет на уродинамику мочевых путей (уростаз), т.е. оказывает негативное влияние практически на все механизмы кристаллурии и камнеобразования у мужчин, а также на функциональное состояние почек в целом [3, 21, 24, 26, 30] (рис. 1).



Рисунок 1. Патофизиологические механизмы андрогенного дефицита в мультифакторном патогенезе уролитиаза у мужчин [адаптировано по: 3, 21].

Андрогены и почки: что известно о механизмах их патофизиологического взаимодействия?

Любые хронические и прогрессирующие заболевания почек у мужчин, особенно протекающие с явлениями ХПН, способны приводить к тяжелым нарушениям функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы и клинической манифестации и/или прогрессированию нераспознанного дефицита мужских половых гормонов в виде разнообразных репродуктивных, сексуальных, метаболических и сердечно-сосудистых клинических «масок», а также к инициации вторичных эндокринных и метаболических нарушений дикорреляционного характера [7, 8, 13, 15–20].

ХПН – исход большинства нефрологических заболеваний почек, который характеризуется прогрессирующей и необратимой потерей массы функционирующих нефронов, что приводит к тяжелым нарушениям гомеостаза организма, одной из мишеней которых у мужчин становится гипоталамо-гипофизарно-гонадная система [7, 8, 15–20].

Обобщая литературные данные, можно говорить о многокомпонентном патогенезе дефицита мужских половых гормонов при ХЗП/ХПН (уремического гипогонадизма) у мужчин, основными звеньями которого являются [2, 7, 8, 13, 26, 27, 30–40]:

- Непосредственное нарушение

гипоталамической регуляции секреции гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) за счет негативных эффектов уремических токсинов на гипоталамус и гипофиз (прямой гипоталамо-гипофизарный токсический эффект).

- Прямое токсическое воздействие уремических токсинов на сперматогенный эпителий и клетки Лейдига в интерстициальной ткани яичка (прямой гонадотоксический эффект).
- Накопление свободных радикалов в крови, приводящее к активации и прогрессированию мембрано-дестабилизирующих процессов в тканях яичек (системный оксидативный стресс).
- Системная стрессиндуцированная симпатическая гиперактивность, ведущая к дефициту вазодилаторов и к изменениям реологических свойств крови, ухудшению кислородного обеспечения органов и тканей, прежде всего, гипофиза и паренхимы яичка (системный гемодинамический ишемический эффект).
- Системное хроническое воспаление (патологические цитокиновые реакции).
- Прогрессирующая системная и органная эндотелиальная дисфункция на фоне вышеперечисленных патологических механизмов.
- Ренальная анемия, ассоциированная с терминальной стади-

ей ХПН, приводит к глубоким расстройствам гемодинамики и кислородного обеспечения органов и тканей, включая ткань яичек.

- Развитие вторичного синдрома гиперпролактинемии за счет нарушения экскреции почками данного гормона усугубляет нарушения синтеза и обмена тестостерона (уремическая гиперпролактинемия) (рис. 2.).

В патогенезе уремического гипогонадизма у мужчин, наряду с прямым токсическим эффектом уремических токсинов на ткань яичек, важнейшими механизмами являются изменения импульсной секреции ЛГ и нарушения гипоталамической опиа-эргической секреции гонадотропинов [2, 7]. Следовательно, гипогонадизм при уремии является по своей патофизиологической сущности смешанным, совмеща в себе элементы вторичного (гипоталамо-гипофизарного) и первичного (тестикулярная недостаточность) андрогенного дефицита [2, 7]. Триада признаков – угнетение секреции гонадотропин-рилизинг гормона, повышение чувствительности центров к действию андрогенов по механизму отрицательной обратной связи и резистентность к налоксону – получила название онтогенной регрессии и является характерной общей эндокринной характеристикой ХЗП у мужчин [2]. Sahovic V. с соавторами (2012) установили, что причинами развития андрогенного дефицита у мужчин



Рисунок 2. Основные причины уремического гипогонадизма при хронических заболеваниях почек у мужчин [адаптировано по: 26–40].

с ХЗП/ХПН могут быть нарушения синтеза паратиреоидного гормона (ПТГ) [34]. Последствия вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с ХПН связаны не только с его негативными метаболическими эффектами на костную ткань, но возможной ролью в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, периферической нейропатии, а также влиянием на уровень мужских половых гормонов [34]. У мужчин с ХПН и повышенным уровнем ПТГ отмечались более низкие уровни ФСГ, ЛГ и тестостерона и более высокие уровни пролактина в крови [34]. По данным Shen Y. с соавторами (2012), уровень лактата крови у больных сахарным диабетом 2 типа и нефропатией положительно коррелировал с уровнем эстрадиола и отрицательно коррелировал с уровнем общего тестостерона крови ($P < 0,01$). При этом пол, уровень креатинина, эстрадиола и общего тестостерона крови были независимыми факторами, влияющими на уровень лактата в сыворотке крови у этих пациентов [35].

Brismar K. с соавторами (2009) выявили достоверные корреляции между уровнем стероидных гормонов и функцией почек у мужчин [36]. Уровень прогестерона в крови у мужчин положительно коррелировал с уровнем эстрадиола ($r = 0,226$, $P < 0,01$), общего тестостерона ($r = 0,178$, $P < 0,01$) и кортизола ($r = 0,314$, $P < 0,001$). Уровни прогестерона и других стероидных гормонов и у мужчин, и у женщин были тесно связаны с инсулинорезистентностью и маркерами системного воспаления (уровень С-реактивного белка), а также функцией почек (уровень креатинина крови). Уровни эстрадиола и пролактина достоверно коррелировали с инсулинорезистентностью, маркерами системного воспаления (уровень С-реактивного белка) и уровнем креатинина крови [36]. Как у мужчин, так и у женщин была выявлена сильная корреляция между уровнями тестостерона и эстрадиола, соответственно (мужчины: $r = 0,753$, $P < 0,001$; женщины: $r = 0,526$, $P < 0,001$) [36]. Yi S. и соавторы (2009) провели обследование 1470 мужчин с ХЗП в рамках крупномасштабного исследова-

ния NHANES III [37]. По полученным данным уровень свободного тестостерона крови оказался выше у мужчин с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², чем у мужчин с более высокой СКФ [37]. Однако, в многовариантном анализе показано, что более высокий уровень эстрадиола крови ассоциировался с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², оцененной по уровню эндогенного креатинина. Авторы полагают, что полученные ими результаты находятся в противоречии с гипотезой, согласно которой эстрогены являются нефропротективными половыми гормонами, хотя обратная причинная обусловленность также не может быть исключена полностью, для чего нужны дальнейшие исследования [37].

Итак, современные данные о гендерных особенностях ХЗП не являются строго однозначными [7, 8, 15, 16, 35–37]. Но, тем не менее, в большинстве современных клинико-экспериментальных исследований доказано, что уровень половых гормонов и риск развития почечного заболевания находятся в достоверной взаимосвязи, так как от половых гормонов зависят такие гендерные характеристики почек, как их общий размер, размер и количество клубочков, различия в клубочковой гемодинамике и т.д. [15, 38–40]. Мы можем говорить о непрямых (опосредованных) и прямых механизмах влияния андрогенов на анатомо-функциональное состояние почек у мужчин. Опосредованные механизмы влияния половых гормонов на почечную ткань включают в себя их влияние на функцию системы ангиотензин-ренина-альдостерона, на синтез коллагена и специфических сигнальных молекул (например, оксида азота NO, эндотелина-1, свободных радикалов кислорода, цитокинов и факторов клеточного роста) [15, 38–40]. Было показано, что основной женский половой гормон (17-β-эстрадиол) способен ингибировать воспалительные и проапоптотические реакции в ткани почек, таким образом, он обладает определенным нефропротективным эффектом [15, 38, 39]. У мужских половых гормонов описаны противоположные эффекты на почечную

ткань, что показано изменениями в клиническом течении почечного заболевания после соответствующего экспериментального моделирования мужского и женского гипогонадизма [38, 39]. Женский пол считают защитным фактором от многих заболеваний почек, включая первичный гломерулонефрит, аутосомную поликистозную болезнь почек доминирующего типа и гипертоническую нефропатию [15, 38, 39]. Одновременно женщины более предрасположены к аутоиммунным болезням почек (вторичный гломерулонефрит, системная красная волчанка), поскольку у женских половых гормонов есть способность вызывать активацию аутоиммунных компонентов воспалительного процесса [15, 38–40].

В литературе также имеются указания на прямые эффекты половых гормонов на почечную ткань [39, 41, 42]. Например, Sandberg K. (2008) в экспериментах на крысах-самцах с моделью артериальной гипертензии после орхэктомии (андрогенной депривации) выявил у них нарушения биохимических функций почек, что подтверждено гистологическими находками в виде клубочкового и канальцевого фиброза, а назначение им дигидротестостерона приводило к улучшению структуры почек [39]. Так как при этом никакого влияния орхэктомии и назначения дигидротестостерона на уровень среднего артериального давления и коэффициент периферического почечного сопротивления не отмечалось, автор сделал вывод, что имеет место прямое влияние тестостерона на ткань почек [39].

Robert R. с соавторами (2011) при экспериментальном моделировании острой почечной ишемии установили, что в течение 5 дней уровень плазменного креатинина у самцов был значительно выше, чем у самок [43]. Одновременно у самцов уменьшался плазменный уровень общего тестостерона, а уровень эстрадиола в крови значительно увеличился. Изменения почечных функций сохранялись в течение 5 дней после ликвидации острой ишемии почек [43]. По мнению авторов, восстановление почечной функции после перенесенного повреждения ткани почек за-

висит от пола. Эти различия связаны со способностью половых гормонов вызывать тканевое ремоделирование разной скорости и интенсивности за счет влияния на пролиферативные клеточные процессы в поврежденной ткани почек [43]. Клинико-экспериментальные данные показывают, что ХЗП и низкий уровень общего тестостерона крови являются независимыми предикторами риска летальности в общей популяции мужчин независимо от наличия или отсутствия у них заболеваний почек [44].

Haring R. с соавторами (2011) располагают результатами крупного комплексного обследования 1822 мужчин (исследование Study of Health in Pomerani), которые показали, что почечная дисфункция, альбуминурия и наличие ХЗП у мужчин ассоциировались с увеличенным риском всех причин смертности, в то время как только одна почечная дисфункция ассоциировалась с повышенным риском кардиоваскулярной смертности [44]. Мужчины с почечной дисфункцией и андрогенным дефицитом имели риск смертности от всех причин в 2 раза более высокий, чем мужчины без указанных нарушений [44]. Согласно их многовариантной модели, почечная дисфункция и низкий уровень общего тестостерона крови – прежде всего, совокупные, а не синергетические факторы риска мужской смертности. Авторы полагают, что в случае раннего снижения функций почек измерение концентрации в крови общего тестостерона у мужчин могло бы помочь обнаружить группу риска для проведения в ней ранних терапевтических вмешательств и, тем самым, уменьшить риск смертности [44].

По данным Gungor O. с соавторами (2010), низкий уровень тестостерона сыворотки у мужчин на гемодиализе достоверно связан с сердечно-сосудистыми факторами риска и высоким показателем смертности [45]. Авторы выявили дефицит андрогенов у 66% мужчин, находящихся на гемодиализе. Уровень общего тестостерона сыворотки положительно коррелировал с уровнем креатинина и обратно пропорционально коррелировал с возрастом, индексом массы тела и показателями

липидного обмена пациентов [45]. Уровень выживания был значительно меньше у пациентов с уровнем общего тестостерона крови в нижней трети референтного диапазона ($<6,8$ нмоль/л) по сравнению с теми, у кого он находился в пределах верхней трети ($>10,1$ нмоль/л; 64% против 81%; $P=0,004$) [45]. Увеличение уровня общего тестостерона крови на 1 нмоль/л было связано с 7%-ным уменьшением общей смертности, однако эта ассоциация зависела от возраста и других факторов риска [45].

При ХЗП у мужчин возникают нарушения андроген-зависимого синтеза оксида азота (NO) – основного универсального модулятора сосудистого русла, обладающего выраженными вазодилатирующими эффектами [46–48]. Исследования выявили выраженное нарушение функции эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) как в корковом, так и мозговом слое почек, а также уменьшение эффектов нейрональной NO-синтазы (nNOS) в паренхиме почек при ХЗП [46–48]. Женщины имеют более выраженную защиту от повреждающих почки механизмов за счет более адекватного синтеза оксида азота [49].

Мужчины с возрастом теряют способность адекватного синтеза оксида азота на фоне снижения уровня андрогенов, что приводит к повышению риска повреждения почек [49, 50]. Хроническое подавление активности нейрональной NO-синтазы в почках приводит к компенсаторному повышению активности эндотелиальной NO-синтазы в коре почек, однако этого оказывается недостаточно для поддержания адекватного синтеза оксида азота, что приводит к вазоконстрикции, развитию артериальной гипертонии и снижению клубочковой фильтрации [51] (рис. 3).

Метаболическая гиперурикемия

Одним из патогенетических прямых механизмов повреждения почек гормонального происхождения может быть способность половых гормонов регулировать процессы фиброза, в том числе и в почках [52–54]. Женский половой гормон 17-β-эстрадиол снижает синтез коллагена путем ингибирования актив-

ности трансформирующего фактора роста (TGF-β) – основного интермиттера процессов фиброгенеза и фиброза – и влияет на протеолитические ферменты, участвующие в деградации матрицы клетки, стимулируя в тканях ферменты матриксные металлопротеиназы с одновременным торможением их тканевых ингибиторов [52–54]. В ряде исследований показано влияние половых гормонов на подоциты, повреждение которых играет важную роль в развитии клубочкового фиброза [55]. Влияние 17-β-эстрадиола и тестостерона на подоциты и процессы развития клубочкового фиброза было изучено на экспериментальной модели мышей, лишенных гена рецептора эстрогена (aERKO) [56, 57]. Было показано, что этот механизм основан на избыточном синтезе тестостерона в яичниках самок [56, 57]. Овариоэктомия приводила к подавлению избыточной продукции овариальных андрогенов. Повреждение подоцитов как клеток-мишеней для тестостерона и эстрадиола происходило в результате их апоптоза, степень которого более зависела от избытка эндогенного тестостерона, чем от отсутствия эстрогена [56, 57]. Тестостерон индуцирует апоптоз в подоцитах посредством нескольких механизмов – непосредственно и через стимуляцию синтеза трансформирующего фактора роста β (TGF-β) и фактора некроза опухоли-α (TNF-α) [58].

Провоспалительные и проапоптотические эффекты половых гормонов оказывают определенное влияние на устойчивость почек к альтерации у разнополых пациентов [13, 50]. По данным Carrero J.J. с соавторами (2009), независимо от возраста, уровня креатинина сыворотки и СССГ уровень общего тестостерона крови достоверно обратно пропорционально ассоциирован с уровнями маркеров воспаления интерлейкина-6 и С-реактивного белка [13]. Мужчины с уровнем тестостерона в нижней трети референта имели более высокие риски сердечно-сосудистой смертности, которые сохранялись после поправки на возраст, уровень СССГ, сахарный диабет, уровень альбумина и провоспалительных маркеров в крови [13]. На модели крыс по-

Сравнительная оценка эффективности препаратов группы силденафила Максигра и Виагра в клинической практике



Алчинбаев М.К., Хусаинов Т.Э., Жумабеков М.Г., Нугманов Ч.А., Дерябин Л.П., Сулейменов Е.А.
Научный Центр урологии имени Академика Б.У. Джарбусынова, г. Алматы

На базе Научного центра урологии имени академика Джарбусынова были проведены трехмесячные исследования сравнительной эффективности препаратов силденафила цитрата — Максигры («Польфарма», Польша) и Виагры («Pfizer», США) у 56 пациентов с эректильной дисфункцией. Рекомендуемая доза препаратов составляла 50 мг. Полученные данные позволяют говорить о надежности, хорошей эффективности и удобстве использования обоих препаратов, позволяющих достигать эрекции, успешно проводить половой акт и добиваться сексуального удовлетворения. Исследования показали одинаковую по силе основного действия эффективность Виагры и Максигры.

Важнейшей составляющей здоровья современного мужчины является сексуальная функция, влияющая на соматические и психологические сферы жизни человека и в значительной степени определяющая качество жизни мужчины. Вместе с тем, многие факторы окружающей среды негативно влияют на эректильную функцию мужчин (информационная перегрузка, хронические стрессы, широкое распространение заболеваний, передающихся половым путем, несбалансированное питание, психологическая дисгармония пары), что приводит к снижению сексуальных возможностей человека и формированию эректильной дисфункции (ЭД). Бу-

дучи первоначально обратимым психосоматическим симптомом, при отсутствии должного лечения ЭД переходит в органическое состояние, трудно поддающееся медикаментозной терапии. Наиболее часто такой процесс описывается формулой: случаи неудачных половых актов – ощущение неуверенности в себе, ожидание неудачи – учащение неудовлетворительных половых актов – отказ от половой жизни – постепенное угасание половой активности.

Значительное распространение случаев эректильной дисфункции во всем мире (более 100 млн больных) привело к внимательнейшему изучению

механизмов ЭД и методов ее лечения [5]. Поступивший более 4 лет назад в широкую практику препарат фирмы «Pfizer» Виагра (силденафила цитрат) открыл новую эру в лечении ЭД, о чем свидетельствует целый ряд работ [1, 2, 5-6]. Вместе с тем, достаточно высокая цена препарата делает его недоступным для многих людей. В этом аспекте следует рассматривать как положительное явление выпуск генерических форм силденафила, среди которых следует выделить препарат Максигра производства компании «Польфарма» (Польша).

Целью данной работы было сравнение клинической эффективности оригинального силде-

нафила (Виагра, «Pfizer», США) и генерического (Максигра, «Польфарма», Польша) в лечении ЭД.

Материалы и методы

Было обследовано 56 пациентов, страдающих ЭД различного генеза. Пациентов разделили на две группы:

- основную – 42 пациента, принимавших препарат Максигра;
- контрольную – 14 пациентов, использовавших препарат Виагра.

В обоих случаях рекомендуемая доза препарата составляла 50 мг. При первом половом акте после более чем годичного полового воздержания, а также при отсутствии полноценного эффекта дозу увеличивали до 100 мг; при яркой выраженности побочных эффектов у молодых пациентов (<35 лет) дозу снижали до 25 мг. Пациентам рекомендовали применять препараты за 30–45 минут до предполагаемого полового акта.

Длительность исследования составила 12 недель.

Перед началом лечения пациенты проходили тщательное обследование, включающее подробный анамнез заболевания, андрологический осмотр, доплерографию и видеомануальную стимуляцию, психологический профиль, консультацию уролога-андролога. Соответственно к лечению препаратами силденафила были допущены мужчины старше 18 лет с уста-

новленным диагнозом эректильной дисфункции. Категориями исключения пациентов из исследования были: тяжелая сердечно-сосудистая патология (сердечная недостаточность, ИБС > III функционального класса, артериальная гипертензия с АД > 180/110 мм рт.ст., наличием в анамнезе инфарктов и инсультов), прием нитратов или других препаратов – донаторов NO, склонность к ортостатической гипотензии, повышенная чувствительность к силденафилу.

Часть пациентов в прошлом перенесла заболевания мужской половой системы, однако на момент обследования наблюдалась стойкая ремиссия, подтвержденная бактериологическим контролем.

Пациенты, проходившие курс лечения, консультировались у врачей научного центра урологии 1–2 раза в неделю первый месяц и 1 раз в 2 недели в дальнейшем. Каждая консультация сопровождалась внимательным расспросом о влиянии изучаемых препаратов на половую функцию, а также возникающих побочных эффектах Виагры и Максигры с заполнением соответствующих учетных карт.

Для оценки эректильной функции использовалась анкета Международного индекса эректильной функции (IIEF – International Index of Erectile Function), состоящая из 15 вопросов, которая заполнялась перед началом лечения препаратами силденафила и после 3-ме-

сячного лечения. Правдивое заполнение данных анкет дает возможность оценить не только эректильную функцию, но и другие составляющие полноценного полового акта: либидо, оргазм, чувство удовлетворения от полового акта и общую удовлетворенность.

Кроме того, заполнялась учетная карта (расширенный вопросник удовлетворенности лечением ЭД – EDITS), которая позволяла судить о влиянии препаратов на качество жизни и удобство их применения.

Для статистической обработки результатов применялся критерий Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

По результатам проведенного исследования получены следующие данные: частота ЭД (как моносимптом или составляющая других состояний) встречалась у 87 больных (18% пациентов, обратившихся в андрологическое отделение НЦ урологии за период обследования). Отсутствие медицинских и социальных показателей, а также согласие участвовать в данном исследовании зафиксировано у 56 пациентов. Из них у 29 (52%) диагностирована психогенная копулятивная дисфункция, у 11 (19%) – органическая и у 16 (29%) – смешанная эректильная дисфункция. Возрастной состав, длительность, характер течения заболевания были сходны в обеих группах.

Таблица 1. Сравнительная эффективность препаратов по шкале IIEF

Параметр, характеризующий состояние эрекции	Группы	Оценка в баллах		Р
		До лечения	После лечения	
Частота эрекции, достаточной для введения полового члена во влагалище при сексуальной стимуляции	Основная	2,9±0,6	4,4±0,2	<0,05
	Контрольная	3,1±0,7	4,5±0,3	>0,05
Сохранение эрекции до завершения полового акта	Основная	3,2±0,4	4,5±0,1	<0,05
	Контрольная	3,3±0,5	4,5±0,2	>0,05

Таблица 2. Сравнительная оценка препаратов по субъективной оценке пациентов

Оценка эффективности	Группа (Максигра)		Группа (Виагра)	
	кол-во пациентов	%	кол-во пациентов	%
3 балла – высокая	25	69,4	9	64
2 балла – хорошая	13	21	3	21,6
1 балл – удовлетворительная	3	7,2	1	7,2
0 баллов – неудовлетворительная	1	2,4	1	7,2

Таблица 3. Частота побочных явлений при приеме препаратов

Побочный эффект	Основная группа		Контрольная группа	
	кол-во пациентов	%	кол-во пациентов	%
Головная боль	13	30,95	4	28,5
Заложенность носа	7	16,6	1	7,1
Приливы крови к лицу	4	9,5	1	7,1
Чувство сердцебиения	3	7,1	1	7,1
Слабость	1	2,3	1	7,1
Цветовые фотопсии	1	2,3	0	0
Кожные высыпания	1	2,3	0	0

Прямое влияние препаратов силденафила на половую функцию характеризовалось непосредственно эректильной функцией во время полового акта (пунктами 1-5 и 15 анкеты ПЕФ), что отображено в табл. 1. Эти данные свидетельствуют, что действие препаратов Виагры и Максигры на ЭД приблизительно одинаково по силе и сроку действия. Анализ пунктов 2, 3, 4 показывает высокую (78% и 81%) и сравнимую между группами частоту удачных пенетраций влагалища, поддержание эрекции после введения полового члена во влагалище до завершения полового акта.

При анализе остальных пунктов анкеты ПЕФ также было отмечено достоверное увеличение показателей в баллах, что свидетельствует не только о достаточном для нормального полового акта улучшении эрекции, но и получении удовлетворения от полового акта и соответствующем повышении качества жизни.

Для большинства пациентов

обеих групп была достаточной доза в 50 мг, однако в случаях длительного воздержания от половых актов у мужчин с психологическим акцентированием вопроса половой дисфункции рекомендовалась доза в 100 мг для первых половых актов. Тем не менее, у 17 (40%) пациентов основной группы удалось добиться снижения дозы препарата до 33 мг, 25 мг и даже 12,5 мг при закреплении полового рефлекса рядом успешных половых актов, преимущественно из группы психогенных ЭД, что дает возможность надеяться на восстановление самостоятельных и достаточных эрекций у этих пациентов. Подобное снижение дозы препаратов реже наблюдалось в контрольной группе – у 4 (27%) пациентов.

Эффективность препаратов оценивалась также по субъективным показателям оценки Виагры и Максигры самими пациентами и выражалась в баллах (табл. 2). Эти данные свидетельствуют о сравнимой эффективности пре-

паратов по субъективным показателям.

Данные о переносимости препаратов Максигра и Виагра представлены в табл. 3.

Выводы

Таким образом, при комплексном рассмотрении вышеперечисленных факторов можно сделать вывод о хорошем сравнимом в обеих группах действии Виагры и Максигры на эрекционную составляющую, что позволяет успешно проводить половой акт и добиваться оргазма. Оба препарата отвечают требованиям, предъявляемым к современным препаратам для лечения ЭД (надежность, положительный эффект, простота применения, относительно быстрое действие). Положительным и оптимистическим является факт уменьшения дозы препарата у пациентов с психогенной ЭД в основной группе.

Список литературы находится в редакции

МАКСИГРА

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 06.11.2012 г. №836

Торговое название

Максигра

Международное непатентованное название

Силденафил

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой 50 мг, 100 мг

Состав

Одна таблетка содержит
активное вещество – силденафила цитрат 70.24 мг
или 140.48 мг (эквивалентно силденафилу) 50.00 мг
или 100.00 мг соответственно,

вспомогательные вещества: маннитол, кросповидон
(тип А), повидон (К 25), кремния диоксид коллоидный,
крахмал кукурузный, магния стеарат, натрия лаурил-
сульфат,

состав оболочки: гипромеллоза (15 mPas), макрогол
6000, титана диоксид Е171, тальк, индигокармин Е132.

Описание

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхно-
стью, покрытые оболочкой голубого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения нарушений эрекции.

Код АТХ G04BE03

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

Силденафил быстро всасывается. Максимальные кон-
центрации в плазме крови после перорального приема
препарата натошак достигаются в течение от 30 до 120
минут. Средняя абсолютная биодоступность при перо-
ральном приеме составляет 41% (диапазон 25-63%).
После перорального приема силденафила AUC и C_{max}
увеличиваются пропорционально дозе при приеме в
рекомендуемом диапазоне доз (50-100 мг).

При приеме силденафила вместе с пищей скорость
всасывания снижается, при этом средняя задержка
T_{max} составляет 60 минут и среднее снижение C_{max} –
29%.

Распределение

Средний объем распределения силденафила в состо-
янии равновесной концентрации (V_d) составляет 105 л,
что свидетельствует о его распределении в тканях.
После однократного перорального приема в дозе
100 мг средняя максимальная общая концентрация
силденафила в плазме составляет приблизительно
440 нг/мл. Поскольку силденафил (и его основной цир-
кулирующий метаболит N-дезметил) на 96% связывает-
ся с белками плазмы, средняя максимальная концен-
трация свободного силденафила в плазме составляет
18 нг/мл (38 нМ). Связывание с белками не влияет на
общую концентрацию препарата.

У здоровых добровольцев, получающих силденафил
(однократный прием в дозе 100 мг), через 90 минут
после введения в семенной жидкости определялось
менее чем 0,0002% (в среднем 188 нг) введенной дозы.

Метаболизм

Силденафил метаболизируется преимущественно
микросомальными изоферментами печени CYP3A4
(основной путь) и CYP2C9 (второстепенный путь).
Основной циркулирующий метаболит образуется из
силденафила путем N-деметилирования. Этот метаболит
обладает профилем селективности в отношении
фосфодиэстераз, сходным с таковым силденафила, и
его активность в отношении ФДЭ5 *in vitro* составляет
приблизительно 50% активности исходного препарата.
Концентрация этого метаболита в плазме составляет
приблизительно 40% от концентрации силденафила.
В дальнейшем метаболит N-дезметил метаболизиру-

ется, при этом его период полувыведения составляет
около 4 ч.

Выведение

Общий клиренс силденафила составляет 41 л/ч, при
этом терминальный период полувыведения составляет
3-5 ч. После перорального или внутривенного введения
силденафил выводится в виде метаболитов преиму-
щественно с калом (приблизительно 80% введенной
пероральной дозы) и в меньшем количестве с мочой
(приблизительно 13% введенной пероральной дозы).

Фармакокинетика препарата в отдельных группах пациентов

Пожилые

У здоровых добровольцев пожилого возраста (старше
65 лет) отмечалось снижение клиренса силденафила,
что приводило к повышению концентрации силдена-
фила и активного метаболита N-дезметила в плазме
до 90% по сравнению со здоровыми добровольцами
более молодого возраста (18-45 лет). Вследствие воз-
растных различий в связывании с белками плазмы,
соответствующее повышение концентрации свобод-
ного силденафила в плазме составляло приблизи-
тельно 40%.

Пациенты с почечной недостаточностью

У добровольцев с нарушением функции почек легкой
и умеренной степени тяжести (клиренс креатинина
= 30-80 мл/мин) после однократного перорального
введения силденафила в дозе 50 мг его фармако-
кинетические параметры не изменялись. Средние
значения AUC и C_{max} метаболита N-дезметила повы-
шались до 126% и 73% соответственно по сравнению
с добровольцами того же возраста без нарушения
функции почек. Однако вследствие высокой межин-
дивидуальной вариабельности эти различия не явля-
лись статистически значимыми. У добровольцев с
тяжелым нарушением функции почек (клиренс кре-
атинина < 30 мл/мин) клиренс силденафила снижался,
что приводило к повышению средних значений AUC
и C_{max} до 100% и 88% соответственно по сравнению
с добровольцами того же возраста без нарушения
функции почек. Кроме того, значения AUC и C_{max} для
метаболита N-дезметила были значительно повышены
до 79% и 200% соответственно.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У добровольцев с легкой и умеренной степенью цир-
роза печени (А и В класс по классификации Чайлд-
Пью) отмечалось снижение клиренса силденафила,
что приводило к повышению значений AUC (84%) и
C_{max} (47%) по сравнению с добровольцами того же
возраста без нарушения печеночной функции. Фарма-
кокинетические параметры силденафила у пациентов
с тяжелым нарушением функции печени не изучались.

Фармакодинамика

Силденафил является пероральным препаратом для
лечения эректильной дисфункции. В естественных
условиях, например при сексуальной стимуляции, пре-
парат восстанавливает нарушенную эректильную функ-
цию путем усиления притока крови к половому члену.
Физиологический механизм, с помощью которого про-
исходит эрекция полового члена, включает высво-
бождение оксида азота (NO) в кавернозном теле во
время сексуальной стимуляции. Далее оксид азота
активирует фермент гуанилатциклазу, что приводит к
повышению уровня циклического гуанозинмонофос-
фата (цГМФ), который вызывает расслабление гладких
мышц в кавернозном теле и способствует притоку
крови. Силденафил является селективным ингибитором
цГМФ-специфической фосфодиэстеразы 5-го типа
(ФДЭ5) в кавернозном теле, где ФДЭ5 ответственна за
распад цГМФ. Силденафил обладает периферическим
типом действия на эрекцию. Силденафил не оказывает
прямого расслабляющего действия на изолированное
кавернозное тело человека, но активно усиливает
расслабляющий эффект NO на пещеристую ткань.
При активации пути NO/цГМФ, как в случае сексуаль-
ной стимуляции, ингибирование ФДЭ5 под влиянием
силденафила приводит к повышению уровня цГМФ в
кавернозном теле. Поэтому для того, чтобы силдена-
фил оказывал ожидаемое эффективное фармакологи-
ческое действие, необходима сексуальная стимуляция.
Силденафил селективен в отношении ФДЭ5, которая



участвует в процессе эрекции. Его активность в отно-
шении ФДЭ5 превосходит активность в отношении
других известных фосфодиэстераз. Эта активность
в 10 раз превосходит активность в отношении ФДЭ6,
который участвует в процессе передачи света в сет-
чатке. Силденафил вызывает незначительное и пре-
ходящее снижение артериального давления, которое
в большинстве случаев не проявляется клинически.
Среднее максимальное снижение систолического арте-
риального давления в положении лежа на спине после
перорального приема силденафила в дозе 100 мг
составляло 8,4 мм рт.ст. Соответствующее изменение
диастолического артериального давления в положении
лежа на спине составляло 5,5 мм рт.ст. Такое снижение
артериального давления согласуется с вазодилатиру-
ющим действием силденафила, вероятно связанным с
повышением уровня цГМФ в гладких мышцах сосудов.
Однократное пероральное введение силденафила в
дозе до 100 мг не оказывало клинически значимого
влияния на параметры ЭКГ.
После однократного приема силденафила в дозе
100 мг воздействия на подвижность или морфологию
сперматозоидов не отмечалось.

Показания к применению

- лечение нарушений эрекции (для поддержания эрек-
ции полового члена, достаточной для проведения
полового акта)

Способ применения и дозы

Для применения внутрь

Взрослые

Рекомендуемой начальной дозой является 1 таблетка
50 мг силденафила. Максимальная суточная рекомен-
дуемая доза – 100 мг.

Препарат Максигра следует принимать приблизи-
тельно за 60 минут до начала сексуальной активности.

Пациенты пожилого возраста

Подбор дозы осуществляется индивидуально лечащим
врачом.

Применение у пациентов с нарушениями функции почек

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью
(клиренс креатинина < 30 мл/мин) рекомендуется сни-
жение дозы до 25 мг. Доза может быть повышена до
50 мг и 100 мг, в зависимости от эффективности и
переносимости лекарственного препарата.

Применение у пациентов с нарушениями функции печени

У пациентов с нарушенной функцией печени (напри-
мер, при циррозе) метаболизм силденафила снижен.
Поэтому у пациентов с легким и умеренным наруше-
ниями функции печени рекомендуется снизить дозу до
25 мг, с учетом эффективности и переносимости доза
может быть повышена до 50 мг и 100 мг.

Побочные действия

Очень часто $\geq 1/10$

- головная боль

- «приливы»

Часто $\geq 1/100$ до $< 1/10$

- нарушения зрения (фотосенсибилизация, нарушение
остроты зрения)

- транзиторная хроматопсия, слабой интенсивности

- чувство сердцебиения

- чувство заложенности носа

- диспепсия

Редко $\geq 1/10000$ до $< 1/10000$

- реакции повышенной чувствительности
- кожная сыпь
- боль в глазах и покраснение глаз
- тахикардия, желудочковая аритмия, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия
- носовое кровотечение
- внутримозговое кровотечение
- транзиторная ишемическая атака
- артериальная гипертензия или гипотензия, обморок
- рвота
- приапизм, длительная эрекция

Противопоказания

- повышенная чувствительность к силденафилу или какому-либо из компонентов препарата
- заболевания сердечно-сосудистой системы (например, нестабильная стенокардия, тяжелая сердечная недостаточность)
- препарат не следует применять у пациентов, проходящих лечение нитратами и другими лекарственными препаратами, высвобождающими оксид азота
- тяжелая печеночная недостаточность
- артериальная гипотензия (АД ниже 90/50 мм.рт.ст.)
- недавно перенесенный инфаркт миокарда или инсульт мозга
- наследственные дегенеративные заболевания сетчатки (например, *retinitis pigmentosa*)
- потеря зрения в одном глазу вследствие передней ишемической нейропатии зрительного нерва, не связанной с воспалением артерии, вне зависимости от того, был ли этот эпизод связан с предшествующим применением ингибитора ФДЭ5 или нет
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Силденафил потенцирует гипотензивное действие лекарственных препаратов, высвобождающих оксид азота (например, нитраты, молсидомин, натрия нитропруссид).

Одновременное применение силденафила (однократно в дозе 100 мг) и ингибитора ВИЧ-протеазы саквинавира, являющегося ингибитором CYP3A4, в условиях равновесной концентрации (в дозе 1200 мг 3 раза в сутки) приводило к повышению C_{max}силденафила на 140%, а AUC силденафила – на 210%. Силденафил не оказывал влияния на фармакокинетику саквинавира. Более сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как кетоконазол и итраконазол, могут оказывать более выраженное влияние.

Грейпфрутовый сок является слабым ингибитором метаболизма изофермента CYP3A4 в стенке желудочно-кишечного тракта и может вызывать умеренное повышение уровня силденафила в плазме крови. Однократный прием антацида (магния гидроксида/алюминия гидроксида) не влияет на биодоступность силденафила.

Хотя исследования специфического взаимодействия для всех лекарственных препаратов не проводились, популяционный фармакокинетический анализ продемонстрировал, что одновременное применение сопутствующих препаратов, таких как ингибиторы CYP2C9 (например, толбутамид, варфарин, фенитоин), ингибиторы CYP2D (например, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), тиазиды и тиазидоподобные диуретики, петлевые и калийсберегающие диуретики, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, антагонисты бета адренорецепторов, или индукторы метаболизма CYP450 (например, рифампицин, барбитураты) не оказывают влияния на фармакокинетические параметры силденафила.

Никорандил представляет собой активатор калиевых каналов и нитрат. Возможно взаимодействие с силденафилем из-за наличия нитратного компонента. Взаимодействия силденафила (50 мг) при совместном применении с толбутамидом (250 мг) или варфарином (40 мг), которые метаболизируются CYP2C9, не выявлено.

Силденафил (50 мг) не вызывал дополнительного увеличения времени кровотечения, вызванного приемом ацетилсалициловой кислоты (150 мг).

Силденафил (50 мг) не усиливал гипотензивное действие алкоголя у здоровых добровольцев при максимальном уровне алкоголя в крови в среднем 80 мг/дл. При комбинированном применении силденафила с лекарственными препаратами, угнетающими CYP3A4 (например, кетоконазол, эритромицин, циметидин),

метаболизм силденафила снижается. В случае одновременного применения силденафила и ингибиторов CYP3A4 рекомендуется снижение начальной дозы силденафила до 25 мг.

Не рекомендуется одновременное применение силденафила с ритонавиром (ингибитором протеазы HIV), так как метаболизм силденафила при этом значительно снижается.

Одновременное применение силденафила и ингибитора протеазы HIV саквинавира вызывает увеличение концентрации силденафила в плазме крови.

Силденафил следует с осторожностью применять у пациентов, принимающих α-адренолитические лекарственные препараты (особенно в дозе > 25 мг), в течение 4 часов после приема силденафила может наступить симптоматическая гипотензия.

При одновременном применении амлодипина и силденафила в дозе 100 мг повышается гипотензивное действие амлодипина (снижение систолического и диастолического давления соответственно на 8 мм.рт.ст. и 7 мм.рт.ст.).

Особые указания

Необходимо с осторожностью применять препарат у пациентов с сопутствующей анатомической патологией полового члена (например, фиброз кавернозных тел, болезнь Лейрона), у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (препарат обладает сосудорасширяющим свойством, что может вызвать, кратковременное снижение артериального давления), а также у пациентов, у которых имеются факторы, предрасполагающие к наступлению приапизма (например, серповидноклеточная анемия, лейкозы, множественная миелома).

Не рекомендуется применять силденафил одновременно с другими методами лечения нарушений эрекции по причине отсутствия исследований, подтверждающих безопасность и эффективность такой терапии. Для наступления терапевтического действия силденафила необходима предварительная сексуальная стимуляция.

Учитывая отсутствие данных, касающихся безопасности применения силденафила у пациентов с нарушениями гемостаза, а также у пациентов с обострением язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, у этих пациентов препарат Максигры следует применять только тогда, когда польза лечения нарушений эрекции превышает потенциальный риск наступления кровотечения.

Поскольку сексуальная активность представляет определенный риск при заболеваниях сердца, перед началом любой терапии по поводу нарушения эрекции врачу следует провести обследование состояния сердечно-сосудистой системы пациентов. Силденафил обладает свойствами вазодилататора, что приводит к незначительному и преходящему снижению артериального давления. Повышенная восприимчивость к вазодилататорам наблюдается у пациентов с обструкцией выходного тракта левого желудочка (например, аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также редко встречающимся синдромом множественной системной атрофии, проявляющийся тяжелым нарушением автономной регуляции артериального давления.

Силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов.

Постмаркетинговые явления со стороны сердечно-сосудистой системы включали инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, внезапную сердечную смерть, желудочковую аритмию, кровоизлияние в головной мозг, транзиторную ишемическую атаку, гипертензию и гипотензию и имели связь во времени с применением силденафила. Большинство, но не все из этих пациентов имели ранее существующие факторы риска со стороны сердечно-сосудистой системы. Сообщалось, что многие явления возникали во время или сразу после полового акта, тогда как некоторые отмечались сразу после приема силденафила без сексуальной активности. Невозможно установить, связаны ли данные явления непосредственно с этими факторами, либо они связаны с другими факторами. Имеются сообщения о редких случаях развития неартериальной передней ишемической оптической нейропатии, которая приводит к нарушению зрения, при совместном использовании Максигры и других ингибиторов ФДЭ5. В случае внезапного нарушения зрения пациенту следует рекомендовать прекратить

прием силденафила и незамедлительно проконсультироваться с врачом.

Силденафил следует назначать с осторожностью пациентам, принимающим альфа-блокаторы, поскольку их совместное применение может привести к клинически выраженной гипотензии у отдельных чувствительных пациентов. Наиболее вероятно развитие этого эффекта в течение 4 часов после приема силденафила. Чтобы свести к минимуму возможность развития ортостатической гипотензии у пациентов, принимающих альфа-блокаторы, лечение силденафилем следует начинать после стабилизации гемодинамики у этих пациентов. Лечащий врач должен информировать пациентов, какие действия следует предпринять в случае появления симптомов ортостатической гипотензии.

Исследования показывают, что силденафил усиливает антиагрегантный эффект натрия нитропруссиды на тромбоциты человека in vitro.

Беременность и период лактации

Препарат Максигры не предназначен для применения у женщин.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

После приема препарата Максигры следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и потенциально опасными механизмами, в связи с возможностью развития побочных эффектов – головокружение, нарушение зрения.

Передозировка

Симптомы: усиление симптомов побочных действий.

Лечение: симптоматическое. Неизвестен специфический антидот для силденафила. Диализ не ускоряет выведение силденафила.

Форма выпуска и упаковка

Таблетки, покрытые оболочкой 50 мг и 100 мг.

По 1 или 4 таблетки помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 1 контурной упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

4 года. Не применять препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Фармацевтический завод «Польфарма» АО
ул. Пельплиньска19, 83-200 Старогард Гданьски,
Польша

Владелец регистрационного удостоверения

«Химфарм» АО, Казахстан

Адрес организации, принимающей претензии от потребителей по качеству продукции, товара на территории Республики Казахстан

АО «Химфарм», г.Шымкент, РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН,
ул. Рашидова, 6/н, т/ф: 560882
Номер телефона 7252 (561342)
Номер факса 7252 (561342)
Адрес электронной почты standart@santo.kz

Современные подходы к медикаментозному лечению доброкачественной гиперплазии предстательной железы



Супрун Э.В.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) относится к числу наиболее распространенных урологических заболеваний у мужчин. Проблема роста количества заболеваний предстательной железы имеет не только медицинское, но и социальное значение, так как эти проблемы охватывает постоянно возрастающую часть мужского населения не только пожилого, но и самого трудоспособного и репродуктивного возраста (от 20 до 50 лет).

Распространенность выявляемой гистологической гиперплазии увеличивается с возрастом. Тенденцией последних лет является рост в общей мировой популяции доли лиц старшего возраста. Распространенность ДГПЖ увеличивается и в связи со старением популяции. Так, если в возрасте 50 лет ДГПЖ страдает 50% мужчин, то в возрасте 80 лет – 88%, а к 90-летнему возрасту примерно у 90% мужчин имеются характерные для ДГПЖ морфологические изменения. В среднем у половины таких пациентов происходит макроскопическое увеличение железы, а у 25% больных развиваются клинические симптомы, требующие лечения. По оценкам различных авторов, к 80-летнему возрасту каждый 4-й мужчина

будет нуждаться в лечении по поводу гиперплазии предстательной железы. Некоторые специалисты считают, что из всех заболеваний, которым подвержены мужчины старше 50 лет, на долю доброкачественной гиперплазии простаты приходится 36%.

ДГПЖ представляет собой увеличение предстательной железы, связанное с усиленным клеточным ростом. Этиология заболевания изучен а недостаточно. К установленным факторам риска относятся возраст и нормальное функциональное состояние яичек. Раса, национальность, генетические факторы, особенности питания, сексуальная активность, курение, а также такие заболевания, как сахарный диабет, артериальная гипертензия и поражения

печени курение не имеют принципиального значения в качестве этиологических факторов ДГПЖ.

Развитие ДГПЖ приводит к нарушению функции нижних мочевыводящих путей. Первое, с чем больной обращается за медицинской помощью, это жалобы на нарушение мочеиспускания.

Возникновение симптомов ДГПЖ обусловлено механическим сдавлением уретры узлами гиперплазии и повышением тонуса гладкой мускулатуры предстательной железы и мочевого пузыря. Эти изменения определяют наличие двух основных групп симптомов, характерных для аденомы: обструктивные и ирритативные симптомы.

Обструктивные симптомы характеризуются затрудненным

На казахстанском рынке с 2010 г. зарегистрирован препарат Спазмекс® таблетки 15 мг №30 (PRO.MED.CS. Praha a.s., Чехия) содержащий троспия хлорид в дозировке 15 мг.

началом мочеиспускания, струя мочи у больных тонкая, «вялая» и прерывистая. Больной вынужден тужиться для осуществления мочеиспускания, отмечает ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря.

Ирритативные симптомы проявляются в виде частого мочеиспускания, в том числе и в ночные часы, императивных позывов к мочеиспусканию, невозможности удержать мочу при позыве.

Необходимость объективизации жалоб больного нашла свое отражение в Международной системе суммарной оценки симптомов при заболеваниях простаты (IPSS). Следуя этой системе, по определенной схеме больному предлагается описать качество своего мочеиспускания и степень тяжести нарушений. Итогом заполнения таблицы IPSS является получение балла симптоматики, более объективно характеризующего состояние больного и имеющего значение в определении дальнейшей тактики лечения. Помимо IPSS, обязательными методами обследования больных с ДГПЖ являются пальцевое ректальное исследование, ультразвуковое исследование простаты, определение остаточной мочи, определение уровня простатического специфического антигена (ПСА) и ряд других методов.

ДГПЖ является основной причиной инфравезикальной обструкции (ИВО), однако клинические проявления ДГПЖ включают не только симптомы нарушения опорожнения (ослабление, прерывание струи мочи, натуживание при мочеиспускании и т.д.), но и симптомы нарушения накопления мочи. Современные данные свидетельствуют, что 70–75% больных АПЖ страдают именно от ирритативных симптомов, которые причиняют им большее беспокойство, чем жалобы, связанные с ИВО. Симптомы ДГПЖ

в значительной мере снижают качество жизни больных, негативно отражаясь на эмоциональном, социальном, сексуальном и других аспектах повседневной деятельности пациентов.

Примерно у 45–75% пациентов с ИВО выявляют детрузорную гиперактивность – ДГ (непроизвольное сокращение детрузора во время фазы накопления мочи). Современные исследования показывают, что ДГ может быть не только результатом нарушения функции двигательных нервных волокон, но и следствием патологической активности сенсорных компонентов нервной системы. Определенную роль отводят модулирующей активности уротелия и клеткам подслизистого пространства, которые посредством холинергических, пуринергических и других механизмов могут провоцировать сокращение детрузора и активировать сенсорные нервные волокна.

Установлено, что детрузорная гиперактивность является признаком гиперактивного мочевого пузыря (ГМП) у мужчин (клинический синдром, включающий ургентное учащенное мочеиспускание иногда в сочетании с ургентным недержанием мочи). До сих пор предметом обсуждения является первичный или вторичный характер ГМП у пациентов с ИВО. Часть авторов придерживаются мнения о независимом характере этих изменений, но некоторые высказываются в пользу наличия причинно-следственной связи между ИВО и ГМП.

Принято считать, что в основе ГМП и ДГ лежит нарушение регуляции сократительной активности гладких миоцитов мочевого пузыря, которое проявляется детрузорной гиперактивностью в виде непроизвольных сокращений детрузора. Предполагают, что ведущим механизмом детрузорной гиперактивности является

активация мускариновых M_3 -рецепторов, расположенных на гладких миоцитах детрузора. Известны данные о том, что в патогенезе ГМП играют роль не только M_3 -рецепторы детрузора, но также и другие типы мускариновых рецепторов, расположенных как в детрузоре, так и на клетках уротелия и в субуротелиальном пространстве.

На основании молекулярных и фармакологических свойств выделяют пять типов мускариновых рецепторов: M_1 – M_5 . В детрузоре выявляют все типы мускариновых рецепторов. Несмотря на то что наиболее распространенным в детрузоре является M_2 , основным рецептором, обеспечивающим «прямой» сократительный эффект детрузора в нормальных условиях, является M_3 . Современные представления свидетельствуют о том, что взаимодействие ацетилхолина и M_3 -рецепторов приводит к открытию кальциевых каналов и активации Rho-киназы, что в свою очередь вызывает сокращение миоцита. Несмотря на то что за сокращение детрузора в основном ответственны M_3 -рецепторы, по количеству их превосходят M_2 -рецепторы (приблизительное соотношение 3:1). Считают, что основная функция M_2 -рецепторов заключается в «непрямом» сократительном воздействии на детрузор путем ингибирования аденилатциклазы и подавления расслабления детрузора под действием β -адренорецепторов. В нормальном детрузоре сократительные механизмы M_3 -рецепторов ингибируют сократительные механизмы M_2 -рецепторов, однако при изменении плотности каких-либо из этих рецепторов начинает проявляться взаимное влияние механизмов M_2 - и M_3 -рецепторов, которое приводит к усилению сократительного эффекта. Эти данные сочетаются с результатами

исследования, в котором выявлены изменения в соотношении мускариновых рецепторов в детрузоре в пользу M_2 при разных патологических состояниях, в том числе при нейрогенном мочевом пузыре.

Данные о мускариновых рецепторах нижних мочевых путей, полученные в фармакологических исследованиях, подтверждены и дополнены в экспериментах на мышах, у которых при помощи генных мутаций создавали модели с отсутствием определенных мускариновых рецепторов. Результаты этих опытов подтвердили, что сокращение детрузора под действием карбохола на 95% опосредовано M_3 -рецепторами. Интересным является факт, что у животных без M_3 -рецепторов при увеличенных интервалах между мочеиспусканием и с увеличенной емкостью мочевого пузыря увеличения остаточной мочи не выявлено.

Показано, что в уротелии плотность мускариновых рецепторов в 2 раза превышает плотность в гладких миоцитах детрузора, поэтому в настоящее время принято считать, что основным местом приложения антихолинергических препаратов (АХП) являются уротелиальные мускариновые рецепторы, чем и объясняют эффективность АХП вне зависимости от наличия ДГ. Парасимпатические нервные волокна, иннервирующие детрузор, также имеют мускариновые рецепторы, расположенные на пресинаптической мембране. Они могут стимулировать (M_1) или ингибировать (M_4) выделение ацетилхолина, уточнение их роли продолжается.

Активация мускариновых рецепторов уротелия мочевого пузыря приводит к выделению диффузного медиатора, ингибирующего сокращение подлежащих миоцитов детрузора. При этом уротелий (в результате раздраже-

ния мускариновых рецепторов) начинает выделять АТФ, который может активировать афферентные нервные волокна и быть причиной симптомов ургентности. Таким образом, мускариновые рецепторы детрузора и уротелия мочевого пузыря являются предметом серьезных исследований в качестве эффективной фармакологической мишени.

Идеальный препарат антимускаринового действия для лечения больных ГМП должен максимально восстанавливать нарушенную функцию мочевого пузыря, не оказывая побочных эффектов на другие органы, то есть препарат должен обладать высоким сродством к M_3 - и M_2 -рецепторам. Наряду с блокированием постсинаптических M_2 -, M_3 -рецепторов, препарат, способный подавлять активность пресинаптических M_1 -рецепторов, стимулирующих выброс ацетилхолина, по-видимому, сможет более эффективно восстанавливать накопительную способность мочевого пузыря. Помимо влияния на детрузор, такой препарат должен оказывать действие на уротелий и субуротелиальное пространство, которые также изобилуют мускариновыми рецепторами и активно участвуют в регуляции сократительной активности детрузора.

В литературе имеются указания о возможном непосредственном действии АХП на мускариновые рецепторы в предстательной железе, присутствующие как в стромальном, так и железистом компонентах простаты. При этом АХП модулируют активность M_1 -рецепторов на эпителиальных клетках и M_2 -рецепторов в строме и таким образом влияют не только на сократительную активность простаты, но и секрецию эпителия и рост предстательной железы. Следовательно, АХП являются основным классом препаратов для лечения симптомов как ГМП,

так и ДГПЖ.

В настоящее время основными антимускариновыми препаратами для лечения больных с ГМП являются оксибутирин, толтеродин, солифенацин, дарифенацин, пропиверин, фезотеродин и тропсия хлорид. Молекулы этих веществ имеют ряд различий, и прежде всего они отличаются по сродству к мускариновым рецепторам. Максимальным сродством ко всем типам мускариновых рецепторов обладает тропсия хлорид, при этом он, как и толтеродин, относится к неселективным препаратам с одинаковым сродством ко всем мускариновым рецепторам. Таким образом, критерий максимального сродства к M_3 - и M_2 -рецепторам из представленных препаратов отвечает тропсия хлорид, что позволяет предположить его более высокую эффективность ослаблять сокращения детрузора.

Известно, что мускариновые рецепторы, также расположенные помимо мочевого пузыря и в других органах человека. Например, в слюнных железах M_3 -, M_1 - и M_5 -рецепторы ответственны за слюноотделение, в глазах M_3 - и M_5 -рецепторы участвуют в сокращении цилиарной мышцы, в головном мозге представлены все пять типов мускариновых рецепторов, из которых M_1 - и M_2 -рецепторы играют основную роль в когнитивных процессах, в желудочно-кишечном тракте M_3 и M_2 опосредуют сократительную активность кишечника, в сердечной мышце также имеются все типы мускариновых рецепторов, хотя ведущую роль в функции миокарда отводят M_2 . Поэтому активность антимускариновых препаратов в отношении этих рецепторов обуславливает профиль их побочных эффектов. Установлено, что более выраженная селективность препаратов с высоким сродством к M_3 -рецепторам

сопровождается большей частотой побочных эффектов в виде сухости во рту и запоров [22].

Озабоченность вызывает вероятность развития побочных эффектов антимускариновых препаратов со стороны центральной нервной системы, что определяется не только сродством препарата к M_1 - и M_2 -рецепторам, но и его способностью проникать через гематоэнцефалический барьер. Такой способностью обладают практически все перечисленные антимускариновые средства, так как степень их проникновения зависит от многих факторов, но в первую очередь от химической структуры молекулы вещества.

Большинство АХП являются третичными аминами с нейтральным зарядом и характеризуются липофильностью, что способствует более легкому проникновению через клеточные мембраны. Троспия хлорид относится к четвертичным соединениям аммония с положительным зарядом, что обуславливают высокую гидрофильность и низкую липофильность его молекулы и объясняет крайне низкое проникновение тропия хлорида через гематоэнцефалический барьер. В отличие от других АХП, тропия хлорид практически не проникает в центральную нервную систему и не вызывает центральных побочных эффектов, связанных с блокадой мускариновых рецепторов в головном мозге.

Так, основными побочными эффектами АХП связанными с блокадой мускариновых рецепторов ЦНС, являются когнитивные расстройства – нарушение внимания, отсроченной памяти, замедление времени реакции. У пожилых пациентов подобные нарушения могут быть следствием уже имеющихся заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, цереброваскулярные нарушения, рассеян-

ный склероз и крайне важным является прогнозируемое отсутствие отрицательного влияния на эти симптомы и их усугубления при применении средств для лечения ДГПЖ.

В этом аспекте фармакокинетика тропия хлорида является наиболее оптимальной. Отсутствие воздействия тропия хлорида на ЦНС доказано во многих экспериментальных исследованиях, продемонстрировавших отсутствие изменений электрофизиологической активности головного мозга и нарушений архитектуры (А. Wiedemann и соавт., 2007). В 2010 году опубликовано клиническое исследование, в котором показано, что после приема терапевтической дозы не выявлено концентрации тропия хлорида в спинномозговой жидкости через 2–5–7–12–24 ч. у пожилых больных с ГМП (D. Staskin и соавт., 2010). Отсутствие тропия хлорида в спинномозговой жидкости коррелировало с отсутствием изменений по шкалам оценки памяти, что является важным фармакодинамическим и клиническим подтверждением отсутствия воздействия тропия хлорида на ЦНС.

Важным условием эффективного применения антимускариновых препаратов помимо блокирования мускариновых рецепторов являются дополнительные эффекты, например, их активность усиливает спазмолитическое действие или блокада кальциевых каналов. Выраженным дополнительным спазмолитическим эффектом обладают два из современных антимускариновых препаратов – оксибутинин и тропия хлорид, что дополнительно расширяет возможности применения этих препаратов для нормализации накопительной способности мочевого пузыря.

Принципиальной отличительной чертой тропия хлорида, в

том числе от новых селективных антимускариновых препаратов, является отсутствие метаболизма в печени и влияние на активность ферментов из группы цитохрома Р-450, что предупреждает возможность изменения различных параметров действия подобных препаратов при совместном приеме. Фермент CYP3A4 участвует в метаболизме оксибутинина, солифенацина и дарифенацина, а CYP2D6 – толтероидина и дарифенацина. Тропия хлорид лишь в незначительной степени подвергается метаболизму, что определяет низкую вероятность его фармакокинетического взаимодействия с другими лекарственными препаратами. Этот факт важен при лечении пожилых пациентов, принимающих медикаментозную терапию по поводу сопутствующих состояний.

Подтверждением эффективности тропия хлорида при лечении больных с ГМП служит его длительное, более 20 лет, применение в Европе и одобрение FDA для применения в США в последние годы. Тропия хлорид обладает очевидными преимуществами: наибольшее среди всех антимускариновых препаратов сродство к M_2/M_3 -рецепторам, отсутствие метаболизма в печени и конкуренции с другими лекарственными средствами, слабое проникновение через гематоэнцефалический барьер и невысокая частота побочных эффектов на центральную нервную систему, высокая концентрация в моче, позволяющая модулировать активность холинергических механизмов уротелия и субуротелиальных структур. Эффективность новых M_3 -селективных антимускариновых препаратов сопоставима с таковой тропия хлорида.

В современных исследованиях четко продемонстрированы преимущества регулируемой дозы препарата для индивидуального ее подбора и баланса между кли-

нической эффективностью и выраженностью нежелательных явлений. В этом отношении троспия хлорид – уникальный препарат, который обладает максимально широким спектром применяемой суточной дозировки (от 15 до 90 мг и более) и позволяет учитывать индивидуальную переносимость препарата и желание пациента переносить некоторые его нежелательные явления для получения максимальной эффективности.

Важным аспектом эффективной фармакотерапии ДГПЖ является необходимость подбора индивидуальной суточной дозы троспия хлорида, что продемонстрировано в ряде исследований. R. Bodeker и соавт. установили, что увеличение суточной дозы троспия хлорида и оксибутинина способствует большему сокращению числа эпизодов ургентного недержания мочи, для этого у 29,2% включенных в исследование пациентов, принимавших троспия хлорид, потребовалось увеличение дозы до 60–90 мг/сут. При этом в завершении исследования общая эффективность лечения в группах с увеличением дозировки и без него оказались одинаковыми. Это подтверждает то, что увеличение суточной дозы до 60–90 мг/сут. приводит к большему снижению числа эпизодов ургентного недержания мочи, чем в группе больных, принимавших стандартную дозировку (45 мг/сут.). Увеличение суточной дозы также способствовало увеличению частоты и выраженности сухости во рту, однако в группе троспия хлорида такое ухудшение было менее выражено, чем в группе оксибутинина.

Следует подчеркнуть, что в ряде стран Европы имеется официальное разрешение на увеличение дозы троспия хлорида до 90 мг/сут. при индивидуальной оценке эффективности и переносимости препарата. Поэтому для более комфортного приме-

нения, в том числе в нашей стране, в настоящее время существуют разные формы выпуска троспия хлорида в таблетках по 5 (детская форма) и 15 мг, которые позволяют не только подбирать индивидуальную суточную дозу, но и подбирать индивидуальный режим приема препарата в зависимости от времени суток максимального проявления симптомов. Так, результаты исследования немецких специалистов продемонстрировали, что многие пациенты не всегда используют рекомендованный производителем режим дозирования троспия хлорида 3 раза в сутки (20,9% случаев), чаще использовали двух- или однократный прием препарата (44,1 и 33% случаев соответственно).

В крупномасштабном исследовании, построенном по принципу невмешательства в практику врача, проанализированы данные 4092 пациентов с симптомами ГМП. Стандартную суточную дозировку в 45 мг/сут. использовали лишь у 20% пациентов. Увеличенную стартовую дозировку 60–90 мг/сут. получали 30% больных, и к завершению исследования число таких пациентов выросло до 37%. К финалу исследования через 32 дня получено статистически достоверное уменьшение частоты мочеиспускания, никтурии, ургентности и числа эпизодов ургентного недержания мочи. При этом 61% больных с ургентным недержанием полностью избавились от него. В целом 84% больных оценили результаты лечения как хорошие и очень хорошие. Возможно, еще более лучших результатов можно было бы достичь при длительном периоде наблюдения.

Особое внимание привлекает повышение эффективности комбинированного лечения пациентов с ДГПЖ. A. Wiedemann и соавт. изучили применение троспия хлорида у 4000 мужчин с ДГПЖ и неэффективным применением (IPSS>8)

α-блокаторов (тамсулозин, альфузозин, теразозин и доксазозин) в качестве монотерапии. В результате добавления троспия хлорида (30–60 мг/сут.) в течение 40 дней сократилось среднее число мочеиспусканий (с 11,8 до 8,5), а также уменьшилось количество больных с недержанием мочи (с 43,4 до 16,9%) и число больных, которым требовались прокладки (с 19,9 до 11,7%). При этом также снизился средний балл по шкале IPSS (с 18 до 12) и балл качества жизни (с 4 до 2). В завершение исследования 94,2% докторов оценили общую переносимость лечения как хорошую или очень хорошую. Побочные эффекты отметили 0,8% больных, при этом частота ОЗМ составила лишь 0,2%, что совпадает с результатами исследования других АХП. Увеличение суточной дозы выше стандартной до 60 мг/сут. отмечено у 28,8% мужчин, что сочетается с описанными исследованиями.

Подводя итоги вышесказанному, следует подчеркнуть – в настоящее время проблема лечения ДГПЖ у мужчин получает современные решения и новые препараты. Результаты исследований свидетельствуют о том, что монотерапия АХП или в сочетании с α-блокаторами позволяет добиться лучших успехов у мужчин с ИВО с преобладанием симптомов нарушения накопления при высокой безопасности лечения. Несмотря на невысокую частоту возникновения острой задержки, при назначении АХП пациенты должны быть информированы о возможном затруднении мочеиспускания и увеличении объема остаточной мочи. Исследования показывают, что около 30% больных ГМП нуждаются в увеличении стандартной дозы АХП, и подбор индивидуальной дозы позволяет получить лучшие результаты лечения при удовлетворительной переносимости препаратов.

Медико-социальная экспертиза у пациентов с хронической почечной недостаточностью

Барскова Э.Г.¹, Гинятуллина Л.Р.²

¹ФГУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Республике Татарстан»

²ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Республике Татарстан»

Подробно освещены современные подходы к медико-социальной экспертизе пациентов с хронической почечной недостаточностью, получающих заместительную терапию методом программного гемодиализа, основные осложнения. Отражены основополагающие моменты при принятии экспертного решения.

Введение

Среди проблем современной нефрологии проблема инвалидности и реабилитации занимает особое место. Это связано не столько с общей распространенностью заболеваний почек, сколько с несомненным преобладанием среди заболевших лиц трудоспособного возраста и развитием почечной недостаточности. Болезни почек составляют 5–6% от общей заболеваемости, более 60% больных моложе 40 лет. В структуре первичной инвалидности заболевания мочеполовой системы составляют, по данным Госкомстата РФ, 4%, причем в каждом третьем случае определяется II или I группа инвалидности.

Хроническая болезнь почек (ХБП) – наличие структурных или функциональных признаков повреждения почек со снижением или без снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), существующих в течение трех месяцев и более вне зависимости от нозологического диагноза. Понятие ХБП включает все формы поражения почек до развития хронической почечной недостаточности (ХПН), все стадии ХПН и все варианты заместительной почечной терапии (ЗПТ): гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация трупной почки и почки от живого донора.

Хроническая болезнь почек – это социально значимая проблема, она стала очевидной, когда стремительно начало возрастать количество больных с хронической почечной недостаточностью, поступающих на заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа. ХБП гораздо чаще регистрируются у лиц, получающих ЗПТ, страдающих сахарным диабетом (СД), артериальной гипертензией (АГ). В свою очередь, исследования больных, страдающих СД и АГ показали, что с развитием ХБП у них заметно возрастает частота тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, а риск сердечно-сосудистой смерти до начала ЗПТ в 20 раз выше, чем в общей популяции взрослого населения. Причины развития ХПН – первичное поражение почек: хронический гломерулонефрит, хронический пиелонефрит, амилоидоз, поликистоз почек; вторичное поражение почек при сахарном диабете, системных заболеваниях соединительной ткани, артериальной гипертензии.

ХПН представляет собой конечную стадию любого прогрессирующего заболевания почек в результате уменьшения числа функционирующих нефронов. Это приводит к нарушению экскреторной и инкреторной функции почек, что вызывает изменения гомеостаза

человека. По мере снижения скорости клубочковой фильтрации в организме больного ХБП постепенно накапливаются продукты белкового метаболизма, существенно перестраивается транспорт ионов калия, фосфора, магния, водорода, что ведет к развитию электролитных сдвигов, нарушению кислотно-основного состояния, ацидозу, гипокальциемии, гиперкалиемии, гиперфосфатемии. На фоне дефицита эндогенного эритропоэтина развивается анемия. При достижении терминальной стадии ХПН формируется клиническая картина уремии с множественными поражениями органов и систем (таблица).

Осложнения ХПН и их влияние на трудоспособность

Сердечно-сосудистая система.

Состояние сердечно-сосудистой системы у больных ХПН в значительной мере определяет как клинический, так и трудовой прогноз заболевания. Патология системы кровообращения обусловлена развитием дистрофических изменений миокарда, атеросклеротическим процессом, артериальной гипертензией, гипертрофией миокарда левого желудочка, изменениями в электролитном обмене, нарушениями ритма и проводимости. Все это

Таблица. Классификация ХБП

Стадия	СКФ, мл/мин	Нарушение функции	Лечебные мероприятия	Уровень оказания помощи
1-я	>90	Минимальные	Лечение основного заболевания, воздействие на факторы риска	Наблюдение терапевта, ВОП, консультация нефролога по показаниям
2-я	60–89	Минимальные	Те же, оценка скорости прогрессии	Тот же
3-я	30–59	Умеренные	Те же, выявление и лечение осложнений	Тот же
4-я	15–29	Выраженные	Те же, подготовка к заместительной терапии	Наблюдение нефролога
5-я	<15	Резко выраженные	Заместительная почечная терапия	Наблюдение врача по ЗПТ

создает предпосылки для развития и прогрессирования недостаточности кровообращения. Нарушение метаболизма миокарда и артериальная гипертензия способствуют возникновению атеросклероза коронарных артерий и хронической коронарной недостаточности, что у ряда больных приводит к развитию инфаркта миокарда. Частота развития недостаточности кровообращения, как правило, нарастает по мере прогрессирования ХПН, хотя не во всех случаях можно говорить о таком параллелизме. Недостаточность кровообращения свидетельствует о значительных изменениях сердечной мышцы вследствие дистрофии миокарда или атеросклеротического кардиосклероза. Развитие застойной сердечной недостаточности сопровождается кардиомегалией, гидроперикардом.

Центральная нервная система.

Изменения в центральной нервной системе при ХПН обусловлены различными факторами: уремической токсемией, нарушением водно-электролитного обмена, кислотно-основного состояния, артериальной гипертензией и т.д. В клинической картине преобладают общемозговые симптомы: головная боль различной интенсивности, головокружение, шум в голове и ушах. Стабильная артериальная гипертензия может осложниться кризовыми состояниями. Однако они наблюдаются значительно реже, чем у лиц с гипертонической болезнью. Острое нарушение мозгового кровообращения – одно из наиболее тяжелых

осложнений, возникающих у больных ХПН. Как правило, они возникают у лиц со стойко высокими цифрами артериального давления и протекают в основном по типу геморрагического инсульта.

Костно-мышечная система.

Тесная взаимосвязь между ХПН и изменениями костной ткани известна давно. Поражение костной ткани вследствие ХПН проявляется в виде остеопатии, развиваются и неуклонно прогрессируют остеопороз, остеомалиция, остеосклероз. В основе этих процессов лежат глубокие нарушения внутрикостного метаболизма, обусловленные стойкими изменениями в фосфорно-кальциевом обмене. Нарастающая азотемия блокирует процесс активного всасывания кальция в кишечнике, что приводит к гипокальциемии, диффузной мышечной гипотонии.

Особенности личностных изменений у больных ХПН

Дифференцированная оценка личностных особенностей больных имеет особое значение при оценке трудоспособности и осуществления мероприятий по социально-трудовой реабилитации. У больных ХПН иногда первыми признаками уремии бывают нервно-психические расстройства в виде астенического синдрома: вялость, нарушение сна, повышенная утомляемость, раздражительность. При прогрессировании ХПН появляются адинамия, эйфория, не критичное отношение к себе и окружающим. При ХПН 1-й стадии изменения психической сфе-

ры выражены умеренно и носят динамический характер. У лиц с ХПН 2-й стадии отмечаются депрессивные тенденции, характеризующиеся снижением настроения, тревожностью, снижением побуждений и интересов. У пациентов с ХПН 3-й стадии имеет место выраженное снижение мнестических процессов, обедненность личностной симптоматики, уход в болезнь. Выраженность нарушений интеллектуально-мнестических функций зависят от степени выраженности терминальной почечной недостаточности, длительности заболевания и адаптационного периода, возраста и образования, преморбидных черт личности.

Своевременное начало адекватного гемодиализа или перитонеального гемодиализа устраняет и предупреждает развитие многих симптомов уремии. Гемодиализ считают адекватным, если показатель обеспеченной дозы диализа – Kt/V (по мочеvine) выше 1,2. При адекватном диализе у больных отсутствуют признаки уремии, гипергидратации. Анемия контролируется стимуляторами эритропоэза. АГ хорошо поддается коррекции антигипертензивными препаратами. Осложнения процедуры диализа редкие или их нет.

Оценка эффективности гемодиализа:

- высокая – значительное снижение уровня азотистых шлаков, отсутствие осложнений гемодиализа, контролируемая гипертензия, уменьшение ане-

мии, отсутствие выраженных нарушений различных систем и органов;

- удовлетворительная – умеренное снижение азотистых шлаков крови, нестабильная гемодинамика, наличие осложнений гемодиализа на фоне стабилизации проявлений почечной недостаточности;
- низкая – незначительное снижение содержания азотистых шлаков, сохраняются выраженные нарушения функции мочевыделительной системы, прогрессирование ХПН.

Критерии успешной нефротрансплантации: отсутствие азотемии, кризов отторжения (острых и хронических), осложнений – значимой гипертензии, остеопатии, инфекционных осложнений. У больных частично восстанавливается уровень реабилитации, утраченный во время диализа. Потеря функции почечного трансплантата и возврат на гемодиализ всегда заметно дестабилизируют состояние больного.

Противопоказанные виды и условия труда

При хронической болезни почек (ХБП) 1–2-й стадии противопоказан тяжелый физический труд, работа на конвейере в вынужденной позе, в постоянно заданном темпе, связанная с перепадом температур, запыленностью, задымленностью, повышенной влажностью, сквозняками, воздействием токсических веществ, вибрации, ненормированная и сверхурочная работа, в ночные смены, связанная с выраженным нервно-психическим напряжением. Возможно продолжение трудовой деятельности в профессиях физического и умственного труда средней тяжести в закрытых помещениях без жесткой фиксации темпа производства, в благоприятных условиях труда.

При ХБП 3-й стадии противопоказан физический труд средней степени тяжести и умственный труд с выраженным нервно-психическим напряжением.

При ХБП 4-й стадии, а также ХБП 5-й стадии, корригируемые

адекватной ЗПТ, доступен труд в специально созданных условиях.

Показания для направления пациентов на медико-социальную экспертизу (МСЭ)

ХБП 4–5-й стадии.

ХБП 3-й стадии с умеренными нарушениями функции почек, при наличии противопоказанных видов и условий труда.

После пересадки почки.

Критерии инвалидности

3-я группа инвалидности.

Больные ХБП 3-й стадии при отсутствии тяжелых осложнений, свойственных основному заболеванию (нефротический синдром, снижение альбуминов крови и белково-энергетическая недостаточность 2-й стадии, некорректируемая АГ). Умеренные нарушения функции почек, других органов и систем, приводящие к ограничению жизнедеятельности 1-й степени, требующие снижения тяжести труда не менее чем на 2 класса при выполнении работы в обычных условиях по основной профессии или перевода на работу более низкой квалификации в обычных условиях труда вследствие наличия противопоказанных факторов и невозможности продолжать работу по основной профессии.

2-я группа инвалидности. Больные ХБП 4-й и 5-й стадии, получающие ЗПТ, при выраженных нарушениях функций органов и систем и длительном в течение 2 лет отсутствии прогрессирования уремии и азотемии на фоне диализа и трансплантации почки, тяжелых сопутствующих заболеваниях, приводящих к ограничению способности к трудовой деятельности, самообслуживания, передвижения 2-й степени. При ограничении способности к трудовой деятельности 2-й степени больные могут работать в специально созданных условиях труда.

1-я группа инвалидности. Больные ХБП 5-й стадии при наличии противопоказаний или отказе от ЗПТ, или получающих ЗПТ при значительно выраженных нарушениях

функций органов и систем, прогрессировании азотемии и уремии на фоне неадекватного диализа и нефротрансплантации, прогрессировании тяжелых сопутствующих заболеваний, приводящих к ограничению способности к трудовой деятельности, передвижения, самообслуживания 3-й степени. Больные нуждаются в посторонней помощи и уходе более 50% времени бодрствования.

Больные ХБП 1–3-й стадии требуют наблюдения у терапевта, ВОП, консультаций нефролога, ХБП 4-й стадии – обязательно у нефролога, терминальной ХПН (ХБП 5-й стадии) – у врача отделения гемодиализа или трансплантации почек. В программу комплексной медико-социальной реабилитации инвалидов с заболеваниями почек входят медицинские, психологические, социальные и профессиональные мероприятия. Потребность инвалидов вследствие болезней почек в различных видах реабилитации является дифференцированной: большинство нуждается в восстановительном амбулаторном лечении, более половины – в стационарном восстановительном лечении, психотерапевтической помощи, рациональном трудоустройстве, более трети – в санаторно-курортном лечении.

Таким образом, следует отметить, что несмотря на тяжесть клинико-трудового прогноза больных с патологией почек, осложнившейся ХПН, правильная и своевременная оценка трудовых возможностей, использование всех доступных методов медицинской и социально-трудовой реабилитации будут способствовать улучшению качества жизни, сохранению трудоспособности больных. Необходимо дальнейшее изучение данной проблемы с целью выработки комплекса профилактических мер по снижению инвалидности вследствие заболеваний почек, разработке региональных программ, направленных на своевременное выявление заболеваний и оказание эффективной помощи данному контингенту больных.

Тамсулозин с модифицированным высвобождением и с пероральной системой контролируемого высвобождения в лечении симптомов нижних мочевых путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Клод Ц. Шульман (Claude C. Schulman)

Университетская клиника Эразм (Hospitaal Erasme) в Брюсселе, отделение урологии, г. Брюссель, Бельгия

В течение многих лет для лечения симптомов нижних мочевых путей, которые могут указывать на наличие доброкачественной гиперплазии предстательной железы (СНМП/ДГПЖ) на рынке был представлен препарат тамсулозин MR (MR, в дальнейшем MB – лекарственная форма с модифицированным высвобождением). С недавних пор появился тамсулозин OCAS (OCAS, в дальнейшем Окас – пероральная система контролируемого высвобождения) с улучшенной фармакокинетикой. Цель: Оценить эффективность и безопасность тамсулозина. Методы: Для подбора литературы был проведен поиск по базе PubMed путем ввода термина «тамсулозин», а также был произведен отбор из списков литературы обзорных статей. Результаты: Тамсулозин обладает быстрым положительным эффектом и вызывает долгосрочное улучшение при СНМП/ДГПЖ. Общая переносимость тамсулозина MB 0,4 мг сравнима с таковой у плацебо. В то время как тамсулозин Окас и MB в равной степени эффективны, переносимость тамсулозина Окас немного лучше. Заключение: Так как тамсулозин Окас 0,4 мг обладает лучшим профилем соотношения эффективность/безопасность, его следует считать препаратом выбора для пациентов, которым необходим лучший контроль симптомов без повышения риска побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы.

Введение

Симптомы нижних мочевых путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы (СНМП/ДГПЖ) у мужчин пожилого возраста очень часто встречаются в урологической практике. ДГПЖ гистологически диагностируется практически у каждого пожилого мужчины [1]. Она приводит к увеличению предстательной железы, что может стать причиной обструкции мочевого пузыря и СНМП. СНМП могут также быть следствием повышенного тонуса гладкой мускулатуры простаты, уретры и шейки мочевого пузыря в результате симпатической активности

α_1 -адренорецепторов (АР) [2]. На развитие СНМП/ДГПЖ, кроме обструкции на уровне предстательной железы, становится все более очевидным влияние других факторов, таких как дисфункция детрузора, расстройства центральной нервной системы (ЦНС), старческие изменения нижних мочевыводящих путей и/или их ишемия [3]. ДГПЖ клинически проявляется симптомами опорожнения (т.е. слабая струя, затрудненное начало, прерывистость, выделение мочи по каплям, порционное или прерывистое мочеиспускание и неполное опорожнение мочевого пузыря), а также симптомы наполнения (т.е. учащенное мочеис-

пускание, ноктурия, ургентные позывы и ургентное недержание мочи) [4]. Частота СНМП/ДГПЖ увеличивается с возрастом; известно, что симптомокомплекс заболевания наблюдается приблизительно у 25% мужчин старше 50 лет, 30% мужчин старше 60 лет и около 50% мужчин в возрасте 80 лет и старше [5]

Обзор рынка

Фармакотерапия является основным методом лечения СНМП/ДГПЖ. α_1 -адреноблокаторы (в дальнейшем – α_1 -АР) блокируют активность α_1 -АР мочевыводящих путей и/или ЦНС, тем самым облегчая симптомы ДГПЖ. В руководствах

Таблица 1. Фармакокинетические свойства тамсулозина МВ и тамсулозина Окас при применении после еды [9]

	Тамсулозин МВ	Тамсулозин Окас
t_{\max} (ч.)	6–7	8–9
C_{\max} (нг/мл)	14	6
Полувыведение $t_{1/2}$ (ч.)	14–15	14–15
Клиренс (л/ч.)	2,88	2,88
Объем распределения (л/кг)	16	16
Связывание с белками плазмы (%)	99	99

Предоставлено [9] с разрешения Future Medicine Ltd.

C_{\max} – максимальная плазменная концентрация; МВ – модифицированное высвобождение; Окас – пероральная система контролируемого высвобождения; $t_{1/2}$ – период полувыведения; t_{\max} – время достижения максимальной плазменной концентрации.

Европейской урологической ассоциации (EAU) и Американской урологической ассоциации (AUA) указывается, что терапия с применением антагонистов α_1 -АР показана пациентам с ДГПЖ независимо от размера предстательной железы [6, 7]. На рынке доступны несколько антагонистов α_1 -АР для лечения СНМП/ДГПЖ, из которых наиболее распространенными являются алфузозин, доксазозин, тамсулозин и теразозин. Систематический обзор показал, что эффективность этих антагонистов α_1 -АР является аналогичной [8]. Тем не менее, они отличаются переносимостью – алфузозин (в частности, в суточной дозе 10 мг) и тамсулозин с модифицированным высвобождением (МВ) в суточной дозе 0,4 мг переносятся лучше, чем доксазозин и теразозин [8].

Тамсулозин

Введение

Тамсулозин МВ в суточной дозе 0,4 мг находится в продаже со второй половины 90-ых годов 20-го века. В Европе и США рекомендованной суточной дозой тамсулозина МВ является 0,4 мг. В странах Азии рекомендованной дозой является 0,2 мг. Недавно для улучшения переносимости тамсулозина и удобства для пациентов была разработана новая форма этого лекарственного препарата (Окас – пероральная система контролируемого высвобождения).

Фармакология

Тамсулозин представляет собой метоксибензолсульфонамид. Этим он отличается от других антагонистов α_1 -АР, которые являются производными хиназолина.

Фармакодинамика

Существует три типа α_1 -АР: α_{1A} -, α_{1D} - и α_{1B} -АР [2]. α_{1A} -адренорецепторы преобладают в гладкой мускулатуре предстательной железы, в то время как α_{1D} -АР преобладают в гладкой мускулатуре детрузора и в ЦНС. Предполагается, что количество сосудов, регулируемых α_{1B} -АР, с возрастом увеличивается [10]. Тамсулозин имеет большее родство с α_{1A} - и α_{1D} -АР, чем с α_{1B} -АР. Остальные же антагонисты α_1 -АР, присутствующие сейчас на рынке, не являются селективными для существующих подтипов рецепторов [11, 12]. Предполагается, что тамсулозин вызывает расслабление гладкой мускулатуры посредством блокирования α_{1A} -АР предстательной железы, уретры и шейки мочевого пузыря, в результате чего увеличивается максимальная скорость потока мочи (Q_{\max}) и/или улучшаются симптомы нарушения опорожнения мочевого пузыря [2]. Посредством блокирования α_{1D} -АР мочевого пузыря и/или ЦНС тамсулозин может ослабить симптомы накопления мочи.

Антагонисты α_1 -АР могут вызывать побочные реакции (ПР) со стороны сердечно-сосудистой си-

стемы (ССС). Возможно, в связи с низким сродством тамсулозина к α_{1B} -АР гладкой мускулатуры сосудов, частота ПР со стороны ССС при применении тамсулозина низкая [2]. Кроме того, тамсулозин может обладать большей селективностью в отношении α_1 -АР нижних мочевыводящих путей (НМП) по сравнению с таковыми в гладкой мускулатуре сосудов [13, 14] и может избирательно накапливаться в НМП в более высокой концентрации, чем в плазме [15, 16].

Фармакокинетика и метаболизм

Фармакокинетика тамсулозина МВ

Тамсулозин МВ при пероральном применении дозы 0,4 мг постепенно и практически полностью всасывается в кишечнике. При применении натошак его биодоступность составляет около 100% [17]. Степень и скорость всасывания тамсулозина МВ снижается при применении после еды [18, 19]. Согласно «Краткой характеристике лекарственного средства» равномерное всасывание может достигаться при применении препарата после еды [18]. Тамсулозин МВ обладает линейной фармакокинетикой как при разовом, так и при многократном применении. Плато концентрации в плазме достигается на пятый день многократного приема. Максимальная концентрация в плазме (C_{\max}) при многократном применении примерно на 2/3 выше таковой при разовом применении. Несмотря на то, что это наблюдалось у пожилых пациентов, такие же показатели ожидаются при применении препарата молодыми пациентами. При разовом или многократном применении плазменная концентрация тамсулозина в значительной степени зависит от индивидуальных особенностей организма [18]. Основные фармакокинетические параметры тамсулозина МВ при применении его после еды представлены в таблице 1 [9].

Фармакокинетика тамсулозина Окас

Благодаря технологии Окас данная форма препарата позволяет достичь замедленного высвобождения тамсулозина на протяжении всего

желудочно-кишечного тракта [20]. Это приводит к снижению C_{max} и более продолжительной и постоянной 24-часовой плазменной концентрации по сравнению с таковыми при приеме препарата в форме МВ (после еды) (рисунок 1) [20, 21]. Более того, прием пищи не влияет на фармакокинетику тамсулозина Окас [20]. Минимальная плазменная концентрация тамсулозина Окас достигает 40% от C_{max} при применении натощак и после еды. Около 57% введенной дозы тамсулозина Окас всасывается в кишечнике [22].

Тамсулозин Окас обладает линейной фармакокинетикой. Стабильная плазменная концентрация достигается на четвертый день повторного применения. При разовом или повторном применении плазменная концентрация тамсулозина в значительной степени зависит от индивидуальных особенностей организма. Основные фармакокинетические параметры тамсулозина Окас при применении его после еды представлены в Таблице 1 [9].

Распределение, метаболизм и выведение тамсулозина

Было доказано, что благодаря медленному метаболизму тамсулозин обладает слабым эффектом в ходе пресистемного метаболизма в печени независимо от лекарственной формы препарата [18, 22]. Большая часть тамсулозина присутствует в плазме в виде неизмененного активного вещества. Оно метаболизируется в печени с участием изоферментов цитохрома Р (СYP) 450 и ни один из метаболитов по активности не превосходит исходное вещество [23]. Лишь очень небольшая индукция микросомальных ферментов печени отмечалась у крыс при применении тамсулозина [18, 22]. Тамсулозин и его метаболиты в основном выводятся почками, около 4–9% введенной дозы выводится в виде неизмененного действующего вещества. Сравнительные исследования фармакокинетики тамсулозина у пациентов с нарушением функции почек или печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести показали отсутствие не-

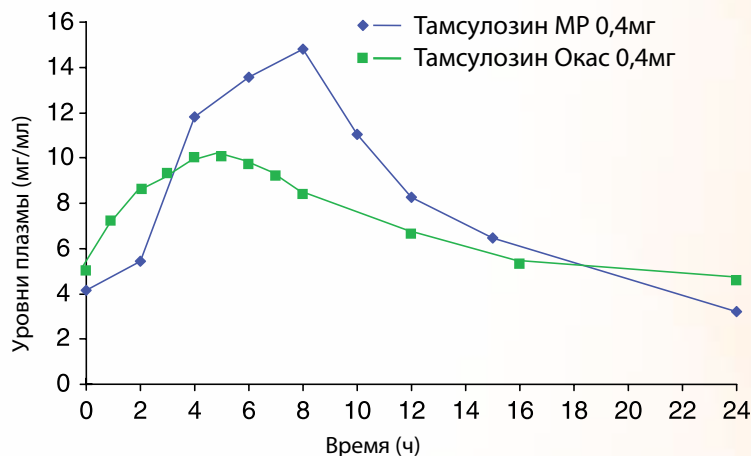


Рисунок 1. Фармакокинетические профили тамсулозина Окас при применении суточной дозы 0,4 мг и суточной дозы тамсулозина МВ 0,4 мг в условиях плато концентрации [21].

Окас – пероральная система контролируемого высвобождения; МВ – модифицированное высвобождение.

обходимости корректировки дозы препарата [18, 22, 23].

Эффективность тамсулозина

Тамсулозин МВ

Исследование Фазы II

Европейское рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование по подбору оптимальной дозировки Фазы II, в котором у 169 пациентов с СНМП/ДГПЖ сравнивались результаты применения суточных доз 0,2, 0,4 и 0,6 мг тамсулозина МВ продемонстрировало, что максимальная объемная скорость потока (Q_{max}) и общий балл симптомов оптимально улучшались при использовании суточной дозы 0,4 мг, которая хорошо переносилась пациентами в сравнении с плацебо (с учетом контроля сердечно-сосудистых нарушений и артериального давления) [24]. Вследствие этого для изучения в дальнейших клинических исследованиях была выбрана суточная доза 0,4 мг.

Исследование Фазы III

В двух европейских рандомизированных, двойных слепых, исследованиях Фазы III на протяжении 12 недель с участием около 300 пациентов с СНМП/ДГПЖ была проведена оценка общей эффективности и безопасности тамсулозина МВ 0,4 мг в сравнении с плацебо [25, 26]. Мета-анализ обоих исследований показал статистически значимое

увеличение Q_{max} при применении тамсулозина (+1,6 мл/сек. (16%)) по сравнению с плацебо (+0,6 мл/сек. (6%); $p=0,002$), а также по шкале симптомов Боярского (3,3 балла (35%) против 2,4 балла (26%) соответственно; $p=0,002$).

В двух американских многоцентровых, двойных слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях на протяжении 13 недель с участием более 1500 пациентов с СНМП/ДГПЖ была проведена оценка эффективности и безопасности тамсулозина МВ в суточных дозах 0,4 и 0,8 мг [27, 28]. Эти исследования подтвердили результаты европейских, показав статистически значимое увеличение Q_{max} и общего балла по шкале симптомов опорожнения и наполнения (Международная шкала оценки простатических симптомов, I-PSS) при применении суточной дозы 0,4 мг тамсулозина по сравнению с плацебо (таблица 2). По сравнению с плацебо тамсулозин МВ в суточной дозе 0,4 мг статистически значимо улучшал общий балл по шкале I-PSS в течение 1 недели лечения, принимая во внимание то, что максимальное и статистически значимое улучшение Q_{max} было отмечено уже в первый день приема начальной суточной дозы 0,4 мг [27]. Кроме того, было показано, что увеличение дозы с 0,4 до 0,8 мг не влияет на терапевтический эффект в будущем [27, 28].

Таблица 2. Влияние суточной дозы тамсулозина МВ 0,4 мг на облегчение симптомов и улучшение мочеотделения по результатам двух плацебо-контролируемых исследований в США [27, 28]

	Исследование 1 [27]		Исследование 1 [27]	
	Плацебо (n=254)	Тамсулозин МВ 0,4 мг (n=254)	Плацебо (n=239)	Тамсулозин МВ 0,4 мг (n=248)
Средний общий балл по шкале I-PSS				
Исходное значение	19,6	19,8	-3,6	-5,1*
Изменения (%) в конечном результате	-5,5 (-28%)	-8,3 (-42%)*		
Средний балл симптомов нарушения опорожнения по шкале I-PSS				
Исходное значение	11,1	11,4	НД	НД
Изменения (%) в конечном результате	-3,2 (-29%)	-4,9 (-43%)*		
Средний балл симптомов накопления мочи по шкале I-PSS				
Исходное значение	8,4	8,4	НД	НД
Изменения (%) в конечном результате	-2,3 (27%)	-3,3 (-39%)*		
Средняя Q_{\max} (мл/сек)				
Исходное значение	9,75	9,46	+0,9	+1,5†
Изменения (%) в конечном результате	+0,52 (5%)	+1,75 (18%)*		

*p<0,001; **p=0,064

I-PSS – Международная шкала оценки простатических симптомов; МВ – модифицированное высвобождение; НД – данные не представлены; Q_{\max} – Максимальная скорость потока мочи.

Открытые продленные плацебо-контролируемые исследования Фазы III в Европе и США с наблюдением в течение 6 лет показали, что улучшение баллов по шкале симптомов и Q_{\max} сохранялось в течение длительного времени у пациентов, продолживших участие в исследованиях (рисунок 2) [29–32].

Наблюдения после регистрации препарата

Два крупных наблюдательных исследования в Европе с участием около 20 000 пациентов показали, что тамсулозин МВ в суточной дозе 0,4 мг также эффективен как при тяжелой, так и при легкой и средней степени тяжести СНМП/ДГПЖ, а также то, что возраст пациента не влияет на его эффективность [33]. Более того, было выявлено, что сопутствующие заболевания (например, гипертония, другие сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет) и сопутствующее лечение (например, антигипертензивными препаратами) не влияют на эффективность или переносимость тамсулозина МВ в суточной дозе 0,4 мг [34, 35].

Данные крупномасштабных, постмаркетинговых исследований в рамках фармаконадзора или контроля количества назначений в Германии, Великобритании и Испании, так же как и плацебо-контролируемые исследования, подтвердили хороший профиль переносимости тамсулозина МВ при применении суточной дозы 0,4 мг [36–40]. В клинической практике применение в суточной дозе тамсулозина МВ 0,4 мг улучшает течение СНМП/ДГПЖ и качество жизни и, более того, не вызывает никаких серьезных непредвиденных побочных реакций.

Прямые сравнительные исследования

Прямые сравнительные исследования суточной 0,4 мг дозы тамсулозина МВ с другими антагонистами α_1 -АР показали аналогичную эффективность улучшения симптомов СНМП/ДГПЖ [41–43].

Тамсулозин Окас Исследования Фазы II

В 12-недельном, двойном слепом исследовании Фазы IIb с опре-

делением оптимальной дозы было рандомизировано 839 пациентов с СНМП/ДГПЖ на группы, в которых они получали суточные дозы 0,4, 0,8 и 1,2 мг тамсулозина Окас [44]. Все три дозы без существенной разницы между собой статистически значимо улучшили показатели I-PSS по сравнению с плацебо. Таблица 3 демонстрирует результаты применения плацебо и суточной дозы тамсулозина Окас 0,4 мг. Суточная доза 0,4 мг продемонстрировала наиболее благоприятную переносимость.

Исследования Фазы III

В двойном слепом, 12-недельном исследовании Фазы IIIa было рандомизировано 2152 пациента с СНМП/ДГПЖ на группы, в которых они принимали плацебо, суточную дозу тамсулозина Окас 0,4 мг, 0,8 мг и суточную дозу тамсулозина МВ 0,4 мг [45]. Тамсулозин Окас в суточной дозе 0,4 мг статистически значимо улучшил показатели I-PSS по сравнению с плацебо (таблица 3). Суточная доза 0,8 мг не была статистически более эффективна по сравнению с суточной дозой 0,4 мг. Не-

смотря на то что это исследование не было построено и направлено на сравнение суточной дозы тамсулозина Окас 0,4 мг и суточной дозы тамсулозина МВ 0,4 мг, эффективность обоих препаратов была аналогичной. При применении суточной дозы тамсулозина Окас 0,8 мг частота ПР была выше, чем при суточной дозе 0,4 мг. Так как суточная доза тамсулозина Окас 0,4 мг обладала наиболее благоприятным профилем эффективности и переносимости в обоих исследованиях Фазы IIb и IIIa, эта доза была признана оптимальной.

Плацебо-контролируемое пилотное исследование Фазы IIIb с участием 117 пациентов с СНМП/ДГПЖ показало, что суточная доза тамсулозина Окас 0,4 мг статистически значимо влияет на частоту возникновения ноктурии и качество жизни по шкале I-PSS по сравнению с плацебо [21].

Безопасность и переносимость

Безопасность и переносимость тамсулозина МВ

Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования Фазы II и III, проведенные в Европе и США показали, что частота ПР при применении суточной дозы тамсулозина МВ 0,4 мг практически аналогична таковой при приеме плацебо (таблица 4) [24, 26–28]. Хорошая переносимость тамсулозина МВ сохраняется на протяжении длительного лечения [29–32]. Нарушения эякуляции наблюдаются статистически значимо чаще при применении суточной дозы тамсулозина МВ 0,4 мг по сравнению с плацебо (от 4,5 до 11%) [24, 26–28]. В прямых сравнительных исследованиях частота нарушений эякуляции была алогичной при применении суточной дозы тамсулозина МВ 0,4 мг, суточной дозы terazолина 1–5 мг и алфузолина (по 2,5 мг 3 раза в день или 10 мг один раз в день) (рисунок 3) [41–43].

Суточная доза тамсулозина МВ 0,4 мг не обладает клинически значимым влиянием на артериальное давление и частоту пульса в

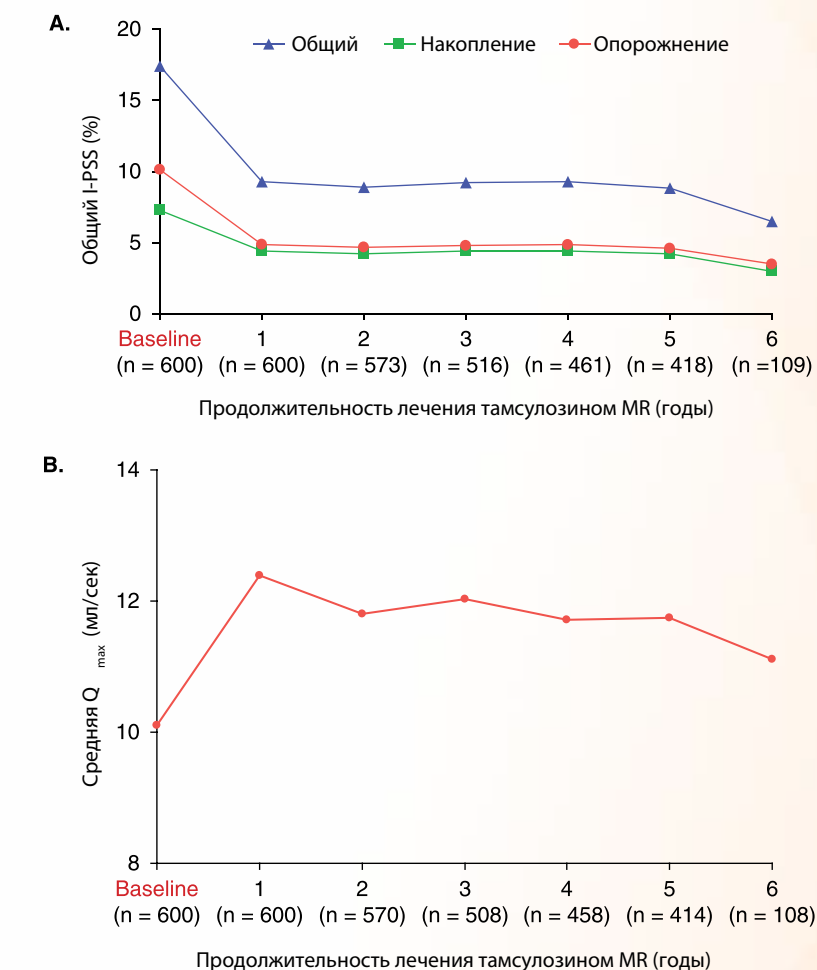


Рисунок 2. Эффективность тамсулозина МВ за 6-летний период [30].

А. Оценка общего балла, а также баллов по симптомам опорожнения и накопления по шкале I-PSS. **Б.** Q_{max}. Все изменения от основного значения при $p < 0,05$. I-PSS - Международная шкала оценки простатических симптомов; МВ - модифицированное высвобождение; НД - данные не доступны; Q_{max} - Максимальная скорость потока мочи.

положении лежа или стоя [26–29, 32, 46]. Это применимо к пациентам с СНМП/ДГПЖ с нормальным или повышенным (контролируемым или неконтролируемым) артериальным давлением и сохраняется при длительном применении препарата. Согласно результатам нагрузочного ортостатического теста суточная доза тамсулозина МВ 0,4 мг также клинически значимо не влияла на уровень артериального давления [27, 28]. Непрямое сравнение плацебо-контролируемых исследований антагонистов α_1 -АР показало, что суточная доза тамсулозина МВ 0,4 мг и алфузолина (в частности, суточная доза 10 мг) лучше переносились, чем доксазозин и terazолин в отношении ПР со стороны ССС [8]. Прямые сравнительные исследования показали, что суточная доза тамсу-

лозина МВ 0,4 мг в меньшей степени способна влиять на артериальное давление, чем суточная доза terazолина 1–5 мг [43, 47] и доза алфузолина 2,5 мг 3 раза в день или 10 мг один раз в день (рисунок 3) [41–43]. Обзор рандомизированных, контролируемых, наблюдательных и клинико-фармакологических исследований показал, что сопутствующие заболевания и их лечение не влияют на переносимость суточной дозы тамсулозина МВ 0,4 мг [49].

Сообщается о развитии интраоперационного синдрома «дуги радужки» (ИСДР) во время операции по удалению катаракты у пациентов, принимающих тамсулозин [50]. Для того чтобы этого избежать, можно использовать существующие приемы и техники, несмотря на то что это может

Таблица 3. Эффективность суточных доз тамсулозина Окас и тамсулозина МВ 0,4 мг в плацебо-контролируемых исследованиях Фазы IIb [44] и IIIa [45]

Исследование	Плацебо		Тамсулозин Окас 0,4		Тамсулозин МВ 0,4	
	IIb	IIIa	IIb	IIIa	IIb	IIIa
n	211	350	203	354	НД	700
Общий балл по I-PSS						
Исходное значение	17,8	18,3	18,0	18,5	НД	18,5
Изменения в конечном результате	-6,0	-5,8	-7,6*	-7,7*	НД	-8,0*
% изменения в конечном результате	-35%	-32%	42%	-42%	НД	-43%
Симптомы нарушения опорожнения по I-PSS						
Исходное значение	НД	10,6	НД	10,7	НД	10,8
Изменения в конечном результате	НД	-3,7	НД	-4,7*	НД	-5,0*
% изменения в конечном результате	НД	35%	НД	44%	НД	46%
Симптомы накопления мочи по I-PSS						
Исходное значение	НД	7,6	НД	7,8	НД	7,8
Изменения в конечном результате	НД	-2,2	НД	-3,0*	НД	3,0*
% изменения в конечном результате	НД	29%	НД	38%	НД	38%

*Статистически значимо по сравнению с плацебо

I-PSS – Международная шкала оценки простатических симптомов; МВ – модифицированное высвобождение; НД – данные не представлены; Окас – пероральная система контролируемого высвобождения

усложнить ход операции [51]. Если пациент получает или получал лечение тамсулозином, согласно «Краткой характеристике лекарственного продукта», рекомендуется провести предоперационную оценку с целью убедиться, что будут предприняты соответствующие меры для контроля ИСДР во время операции по поводу катаракты [18]. Рекомендуется прекратить применение тамсулозина за 1–2 недели до операции по поводу удаления катаракты, однако наличие положительного результата и продолжительность периода прекращения терапии до операции еще не установлены.

Безопасность и переносимость тамсулозина Окас

Частота ПР при применении суточной дозы тамсулозина Окас 0,4 мг аналогична таковой у плацебо [44, 45]. Наиболее частыми ПР являются головокружение и нарушения эякуляции. Частота головокружений при применении суточной дозы тамсулозина Окас 0,4 мг аналогична таковой у плацебо, в то время как частота нарушений эякуляции немного выше при применении суточной дозы тамсулозина Окас 0,4 мг по сравнению с плацебо, однако данная разница не является статистически значимой (рисунок 4).

При применении суточной дозы тамсулозина Окас 0,4 мг наблюдается тенденция к небольшому снижению частоты ПР по сравнению с суточной дозой тамсулозина МВ 0,4 мг [45].

Тем не менее, эти данные необходимо рассматривать в рамках дизайна исследования,

Таблица 4. Побочные реакции при применении суточной дозы тамсулозина МВ 0,4 мг в проведенных в Европе плацебо-контролируемых исследованиях Фазы III [26]

n (%)	Плацебо (n=193)	Суточная доза тамсулозина МВ 0,4 мг (n=381)
Все побочные реакции	61 (32%)	137 (36%)*
Побочные реакции возможно или вероятно связанные с лечением	24 (12%)	50 (13%)†
Головокружение	6 (3,1 %)	13 (3,4%)
Головная боль	4 (2,1 %)	8 (2,1%)
Тахикардия/сердцебиение	3 (1,6%)	5 (1,3%)
Астения	2 (1,0%)	4 (1,0%)
Ортостатическая гипотензия	1 (0,5%)	0
Обморок	1 (0,5%)	1 (0,3%)
Сонливость	2 (1,0%)	1 (0,3%)
Ринит/заложенность носа	1 (0,5%)	1 (0,3%)
Нарушение эякуляции	2 (1,0%)	17 (4,5%)§

*p=0,290; †p=0,802; §p=0,045; МВ – модифицированное высвобождение

так как оно проводилось с целью регистрации препарата, а не для демонстрации различия в частоте ПР. Необходимо, чтобы будущие исследования с более крупными выборками подтвердили результаты этого исследования Фазы III. Изменения артериального давления при применении суточной дозы тамсулозина Окас 0,4 мг не имеют клинического значения и проявляются даже в меньшей степени, чем при применении суточной дозы тамсулозина МВ 0,4 мг [44, 45]. Рандомизированное, перекрестное исследование с участием 18-ти здоровых мужчин выявило, что суточная доза тамсулозина Окас 0,4 мг обладает меньшими сосудосуживающими свойствами и в меньшей степени повышает общее периферическое сопротивление, чем суточная доза тамсулозина МВ 0,4 мг [52]. Другое

двойное слепое, перекрестное исследование с участием 40 здоровых пожилых добровольцев выявило, что в условиях нагрузки на ССС применение суточной дозы тамсулозина Окас 0,4 мг вызывает меньшую частоту случаев ортостатической гипотензии, чем суточная доза тамсулозина МВ 0,4 мг [53]. Сравнение применения суточной дозы тамсулозина Окас 0,4 мг и суточной дозы алфузолина XL 10 мг в исследовании с аналогичным дизайном показало, что суточная доза тамсулозина Окас 0,4 мг вызывает меньшую частоту случаев ортостатической гипотензии, чем суточная доза алфузолина XL 10 мг (рисунок 5) [54].

Заключение

Тамсулозин, являющийся антагонистом α_1 -АР, присутствует на рынке в течение многих лет в виде лекарственной формы МВ и не-

давно был выпущен также в форме Окас. Тамсулозин МВ и тамсулозин Окас оказывают быстрый положительный эффект на течение СНМП/ДГПЖ, для лечения которых длительное время назначалась лекарственная форма МВ. Общая переносимость тамсулозина суточной дозы МВ 0,4 мг аналогична таковой у плацебо, которая не зависит от наличия сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний или их лечения. Тамсулозин Окас обладает улучшенным фармакокинетическим профилем по сравнению с формой МВ. В то время как эффективность тамсулозина Окас и тамсулозина МВ являются аналогичными, форма Окас обладает лучшей переносимостью и более низкой вероятностью возникновения ПР со стороны ССС. Благодаря своему благоприятному профилю

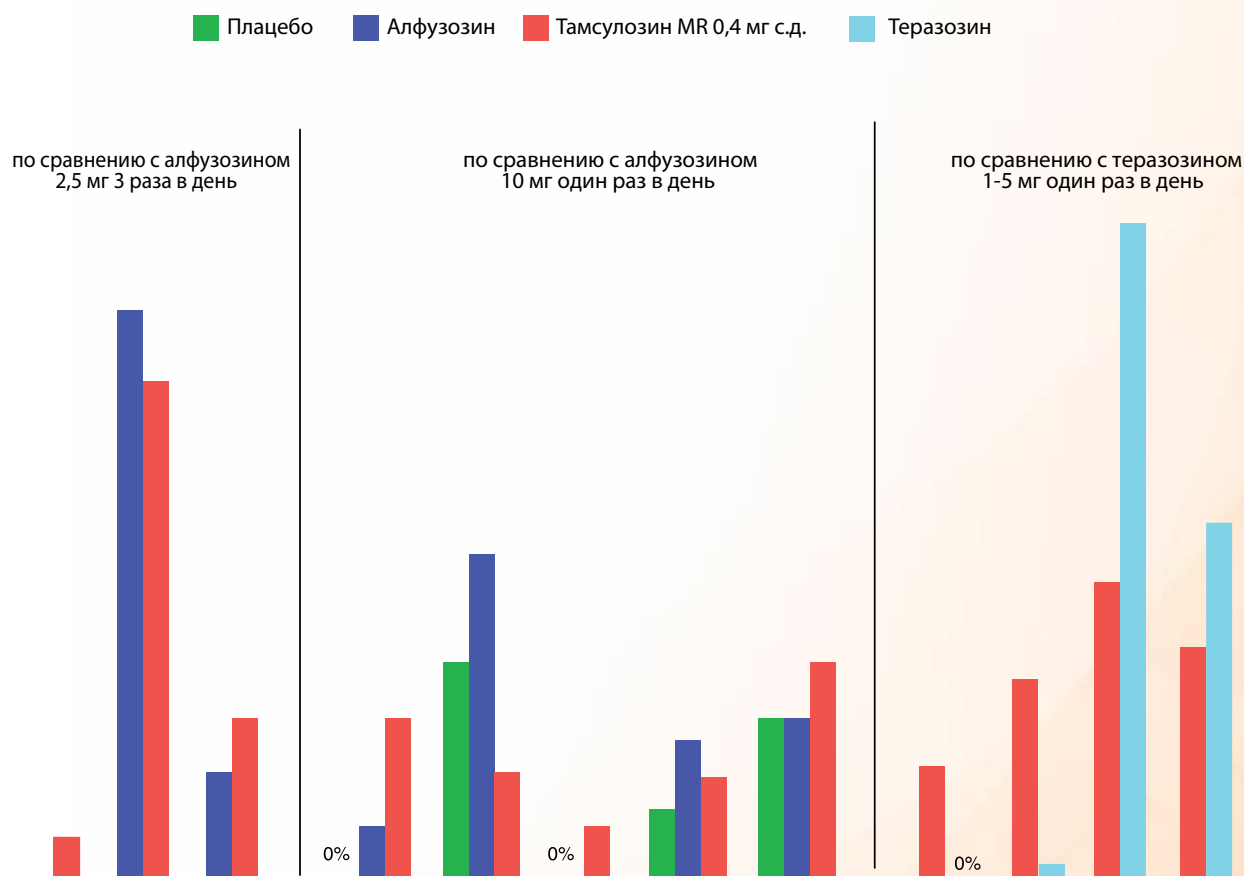


Рисунок 3. Процентное соотношение пациентов, прекративших лечение в связи с побочными реакциями, в прямых сравнительных исследованиях с применением алфузолина в сравнении с суточной дозой тамсулозина МВ 0,4 мг и terazолина в сравнении с суточной дозой тамсулозина МВ 0,4 мг. Vizelin и др. [41], n = 256 - побочные реакции, связанные с исследуемым препаратом, побочные реакции со стороны ССС: такие как, головокружение, головная боль, сердцебиение/тахикардия, симптоматическая постуральная гипотензия и обморок; Nordling и др. [42], n = 466 - побочные реакции, связанные с исследуемым препаратом; Narayan и др. [43], n = 1983 - побочные реакции, связанные с исследуемым препаратом, которые возникали у более чем 5% пациентов; данные о количестве обмороков и постуральной гипотензии отсутствуют.

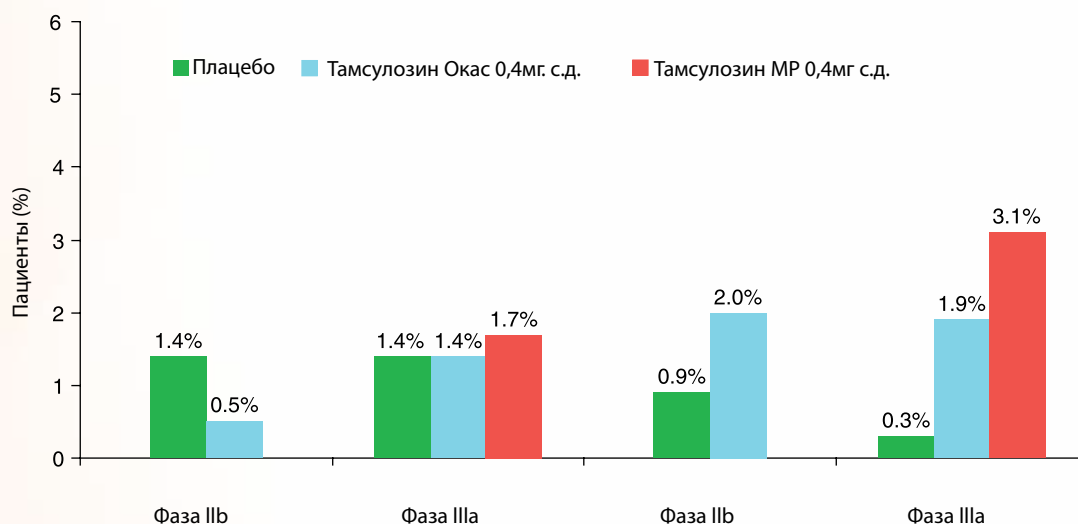


Рисунок 4. Частота двух наиболее часто встречающихся побочных реакций при применении суточной дозы тамсулозина Окас 0,4 мг, суточной дозы тамсулозина МВ 0,4 мг и плацебо в исследованиях Фазы IIb и IIIa [44, 45].

МВ – модифицированное высвобождение; Окас – пероральная система контролируемого высвобождения

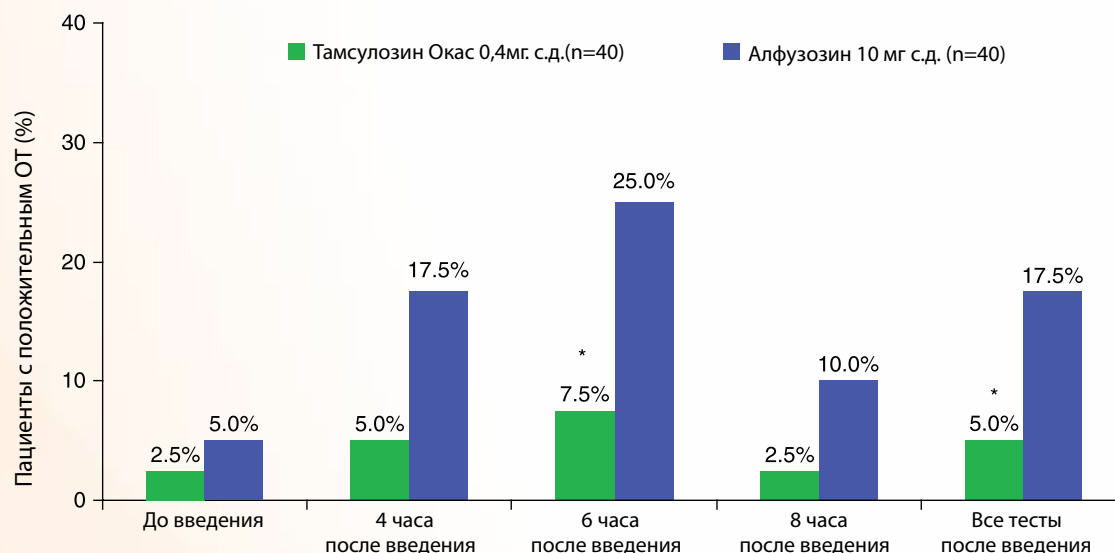


Рисунок 5. Процентное соотношение пациентов с положительным нагрузочным ортостатическим тестом при применении суточной дозы тамсулозина Окас 0,4 мг и суточной дозы алфутозина 10 мг.

* $p < 0,05$ в сравнении с суточной дозой тамсулозина Окас 0,4 мг на основании тестирования дискордантных пар [54]. Положительный нагрузочный ортостатический тест: такие симптомы, как головокружение, обморочное состояние и т.д. при принятии вертикального положения и/или снижение артериального давления в положении лежа на 20 и более мм.рт.ст. по сравнению с артериальным давлением в положении стоя, и/или снижение диастолического давления на 10 мм.рт.ст. и более между показателями лежа и стоя и/или диастолическое давление в положении стоя меньше 60 мм.рт.ст., и/или учащение пульса в положении стоя на 20 уд./мин и более между положениями лежа и стоя и/или пульс в положении стоя больше 100 уд./мин.

соотношения эффективность/безопасность тамсулозин Окас 0,4 мг следует рассматривать в качестве препарата выбора для лечения пациентов с СНМП/ДГПЖ, нуждающихся в лучшем контроле симптомов, исключая повышение риска ПР со стороны ССС.

Мнение эксперта

Суточные дозы тамсулозина МВ и Окас 0,4 мг вызывают быстрое

облегчение симптомов при СНМП/ДГПЖ и поддерживают его в течение длительного времени. Как видно, эффективность тамсулозина подобна таковой у других антагонистов α_1 -АР, однако разница заключается в их переносимости. Непрямое сравнение плацебо-контролируемых исследований с прямыми сравнительными исследованиями продемонстрировали лучший профиль переносимости суточной дозы

тамсулозина МВ 0,4 мг, особенно что касается ПР со стороны ССС, в сравнении с другими антагонистами α_1 -АР, такими как доксазозин, теразозин и алфутозин (в частности, при назначении по 2,5 мг три раза в день и по 5 мг два раза в день) [8]. Возможно, тамсулозин Окас обладает лучшей переносимостью, чем тамсулозин МВ благодаря своему улучшенному фармакокинетическому профилю. Результаты также

позволяют предполагать, что переносимость суточной дозы тамсулозина Окас 0,4 мг может оказаться лучше, чем переносимость суточной дозы алфузозина 10 мг. Для лечения пациентов с СНМП/ДГПЖ и повышенным риском возникновения ПР со стороны ССС, которые в клинической практике составляют большую часть населения (пожилые пациенты и/или пациенты с сопутствующими заболеваниями ССС и/или принимающие препараты с сосудорасширяющим действием), особое значение имеет улучшенная переносимость со стороны сердечно-сосудистой системы. Тем не менее, прямые сравнительные исследования с участием пациентов с заболеваниями ССС нуждаются в подтверждении предпочтения тамсулозина Окас перед тамсулозином МВ. Можно заключить, что суточная доза тамсулозина Окас 0,4 мг позволяет сочетать эффективность облегчения симптомов СНМП/ДГПЖ с благоприятным профилем переносимости, таким образом, его следует считать препаратом выбора при лечении СНМП/ДГПЖ у пациентов, нуждающихся в лучшем контроле симптомов без повышения риска ПР со стороны ССС.

Острая задержка мочи (ОЗМ) является распространенным неотложным состоянием в урологической практике и характеризуется внезапной и болезненной неспособностью к мочеиспусканию. Для ее лечения все чаще используется тест на способность пациента самостоятельно осуществлять мочеиспускание после извлечения катетера (TWOC), успешность которого доказано, повышает применение таких антагонистов α_1 -АР, как тамсулозин [55–57].

Применение тамсулозина у пациентов с неврогенными нарушениями функции нижних мочевыводящих путей в результате надкrestцового повреждения спинного мозга оценивалось в 4-недельном рандомизированном контролируемом исследовании, которое в последующем было продолжено в виде открытого исследования в течение

года. Результаты свидетельствуют о том, что препарат улучшает функции наполнения и опорожнения и снижает симптомы автономной дизрефлексии [58].

В настоящее время наблюдается повышенный интерес к комбинированной терапии антагонистами α_1 -АР. Поворотным пунктом в этом вопросе стало исследование под названием «Лекарственная терапия простатических симптомов» (MTOPS), которое показало, что сочетание доксазозина и финастерида, ингибитора 5 α -редуктазы, может замедлить прогрессирование СНМП/ДГПЖ у пациентов с увеличенной предстательной железой [59, 60]. Следовательно, для замедления прогрессирования заболевания у пациентов с увеличенной предстательной железой антагонист α_1 -АР может назначаться совместно с ингибитором 5 α -редуктазы [7].

Если предполагается, что эффект обоих препаратов обусловлен групповыми свойствами, то рациональным представляется выбор антагониста α_1 -АР с благоприятным профилем соотношения эффективности/безопасность, которым обладает тамсулозин. В связи с этим в настоящее время проходит исследование под названием «Комбинация Аводарта* и Тамсулозина» (CombAT), которое изучает результаты комбинированной терапии ингибитором 5 α -редуктазы дутастеридом и традиционным тамсулозином (тамсулозин МВ) у мужчин с СНМП/ДГПЖ средней и тяжелой степени тяжести, сопровождающихся увеличением предстательной железы [61].

Также для лечения пациентов с СНМП/ДГПЖ и сопутствующей эректильной дисфункцией активно изучается сочетание антагониста α_1 -АР с ингибиторами фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5). Предварительные результаты демонстрируют, что применение комбинации антагониста α_1 -АР с ингибиторами (ФДЭ-5) для лечения симптомов затрудненного мочеиспускания и сексуальной дисфункции у мужчин, страдающих

СНМП/ДГПЖ с сопутствующей эректильной дисфункцией безопасно и более эффективно, чем монотерапия одним из этих препаратов [62]. Применяется новая схема комбинированной лекарственной терапии СНМП/ДГПЖ с применением антагониста α_1 -АР совместно с М-холиноблокаторами у мужчин, страдающих преимущественно симптомами накопления. Такие симптомы гиперактивного мочевого пузыря (ГМП), как императивные позывы, учащенное дневное и ночное мочеиспускание, сопровождающиеся симптомами накопления, связаны с наличием СНМП/ДГПЖ. Поэтому комбинированная терапия антагонистами α_1 -АР и блокаторами М-холинорецепторов может быть эффективной у пациентов с СНМП/ДГПЖ и сопутствующей ГМП. Крупное, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с участием 879 мужчин, страдающих СНМП и ГМП, показало, что комбинация толтеродина с продленным высвобождением и суточной дозы тамсулозина МВ 0,4 мг хорошо переносится и превосходит по действию тамсулозин в отношении симптомов накопления и ГМП [63].

Прежде чем сочетания антагонистов α_1 -АР с ингибиторами ФДЭ-5 и блокаторами М-холинорецепторов можно будет рекомендовать для применения в клинической практике, необходимо провести дальнейшую оценку их безопасности и эффективности в крупномасштабных, плацебо-контролируемых исследованиях. Однако следует признать, что это стало шагом вперед в лечении СНМП/ДГПЖ у пациентов с сопутствующей эректильной дисфункцией или ГМП.

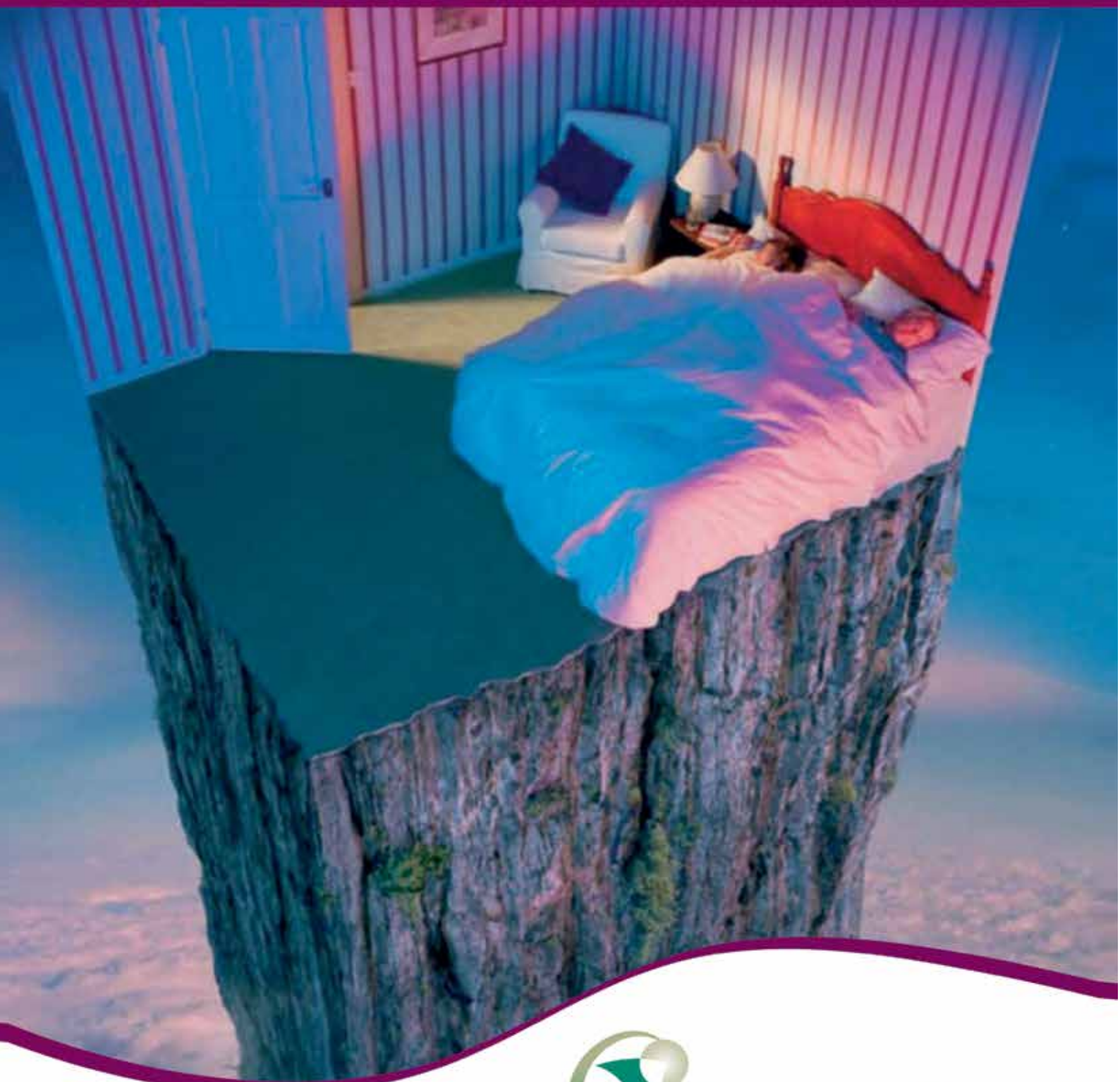
Заявление о наличии конфликта интересов

Автор не заявляет о наличии конфликта интересов; за подготовку данной статьи не было получено денежного вознаграждения.

Список литературы находится в редакции

Омник Окас®

для лечения доброкачественной гиперплазии
предстательной железы



 **astellas**
Свет, ведущий к жизни



Омник Окас®
тамсулозин

Заряд силы на следующий день

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ
С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Лекарственная форма.

Таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые оболочкой, 0,4 мг.

Фармакологические свойства.

Омник Окас представляет собой таблетку с пролонгированным высвобождением на основе матрикса с использованием геля не ионного типа. Форма Окас обеспечивает длительным и медленным высвобождением тамсулозина, что дает достаточную экспозицию со слабыми колебаниями в течение 24 часов. Тамсулозин в форме Окас всасывается в кишечнике. Биодоступность составляет 57% от введенной дозы. Прием пищи не влияет на всасывание тамсулозина. После однократного приема внутрь натощак 0,4 мг препарата, его максимальная концентрация в плазме достигается, в среднем, через 6 часов. Равновесная концентрация достигается к 4-му дню приема. Тамсулозин медленно метаболизируется в печени с образованием менее активных метаболитов. Большая часть тамсулозина представлена в плазме крови в неизменной форме. Способность индуцировать активность микросомальных ферментов печени у тамсулозина практически отсутствует. При печеночной недостаточности не требуется коррекции режима дозирования. Тамсулозин и его метаболиты, главным образом, выводятся мочой, при этом приблизительно около 4-6% препарата выделяется в неизменном виде. Период полувыведения при однократном приеме и в равновесном состоянии, Омника Окас 0,4 мг составляет 10 и 15 часов, соответственно.

Тамсулозин - альфа1-адреноблокатор, является специфическим конкурентным блокатором постсинаптических альфа1-адренорецепторов, особенно $\alpha 1A$ и $\alpha 1D$ подтипов. Эти рецепторы расположены в гладкой мускулатуре предстательной железы, шейке мочевого пузыря и простатической части мочеиспускательного канала. Тамсулозин является простатоселективным блокатором, так как преобладающими (70% от общего числа рецепторов) в простате являются $\alpha 1A$ -рецепторы. Снижает тонус гладкой мускулатуры предстательной железы и уретры, улучшая отток мочи. Это приводит к уменьшению симптомов обструкции и раздражения, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

При применении препарата в стандартной дозировке 0,4 мг в суточной дозе Омник Окас не вызывает клинически значимого снижения артериального давления.

Показания к применению:

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

Способ применения и дозы.

Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Таблетка должна быть принята целиком, ее нельзя разжевывать. Курс лечения определяется индивидуально врачом. Рекомендуется назначение в течение 1-2 месяцев с перерывами на 1 месяц и более.

Побочные действия.

Сердцебиение, постуральная гипотензия, ортостатическая гипотензия, запор, диарея, тошнота, рвота, астения, головокружение, головная боль, нарушения эякуляции, приапизм, ринит, сыпь, зуд, крапивница, ангионевротический отек.

Противопоказания.

Гиперчувствительность к тамсулозину или любому другому компоненту препарата, ортостатическая гипотензия, выраженная печеночная недостаточность.

Лекарственные взаимодействия.

Одновременное назначение других антагонистов альфа1-адренорецепторов может привести к гипотензивному эффекту. При назначении тамсулозина вместе с атенололом, эналаприлом, нифедипином или тео-филлином взаимодействий обнаружено не было. При одновременном применении с циметидином отмечено некоторое повышение концентрации тамсулозина в плазме крови; с фуросемидом - снижение концентрации, однако это не требует изменения дозы Омника Окас, поскольку концентрация препарата остается в пределах нормального диапазона. Диазепам, пропранолол, трихлорметиазид, хлормадинон, амитриптилин, глибенкламид, симваостатин не изменяют свободную фракцию тамсулозина в плазме крови. В свою очередь, тамсулозин также не изменяет свободные фракции диазепама, пропранолола, трихлорметиазида и хлормадинона. В исследованиях не было обнаружено взаимодействия на уровне печеночного метаболизма с амитриптилином, сальбутамолом, глибенкламидом и финастеридом. Диклофенак и варфарин могут увеличивать скорость выведения тамсулозина.

Одновременное назначение других антагонистов альфа1-адренорецепторов может привести к гипотензивному эффекту.

Особые указания.

Как и при использовании других альфа1-адреноблокаторов, при лечении Омником Окас в отдельных случаях может наблюдаться снижение артериального давления. При первых признаках ортостатической гипотензии пациент должен сесть или лечь, и оставаться в этом положении, пока признаки не исчезнут.

Перед началом лечения и регулярно во время терапии должно выполняться пальцевое ректальное обследование, и если требуется, определение ПСА. При почечной недостаточности применять с осторожностью.

В период лечения следует соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятиями потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания.

Передозировка.

Симптомы: резкое снижение АД, компенсаторная тахикардия.

Лечение: симптоматическое.

Условия отпуска из аптек.

По рецепту.

РК-ЛС-5-№004063 от 10.04.2012г.

Разрешение №4146 от 25.06.2013г. до 10.04.2017г.

Изменение характера мочи



Дутов В.В.

Урологическая клиника ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
г. Москва

В статье обсуждаются проблемы диагностики различных урологических заболеваний, сопровождающихся изменениями характера мочи, в том числе пиурией, гематурией, гемоглобинурией и др.

Не все урологические заболевания протекают с какими-либо изменениями состава мочи. При других заболеваниях, наоборот, изменения характера мочи являются одним из ведущих симптомов. Например, при таких воспалительных заболеваниях, как пиелонефрит, цистит, уретрит, туберкулез мочевого пузыря, пиурия (лейкоцитурия) является обязательным симптомом. Столь же важным симптомом при диагностике того или иного урологического заболевания является гематурия (примесь крови в моче). Эти и другие характерные изменения качества мочи важны в правильной диагностике того или иного урологического заболевания.

Для того чтобы правильно определить характер изменений в моче, необходимо производить осмотр свежесобранной мочи самим врачом в момент обследования пациента.

Нормальная свежесобранная моча должна быть прозрачной, соломенно-желтой. При наличии различных патологических примесей (гной, бактерии, соли, слизь, кровь) характер ее меняется: моча становится мутной или с примесью крови. Мутность мочи может быть обусловлена повышенным содержанием солей – фосфатов, оксалатов, уратов. Если при нагревании с добавлением уксусной, затем соляной кислоты моча становится прозрачной, то мутность обусловлена присутствием солей. Если характер мочи не изменяется, то причину следует устанавливать после микроскопического исследования. Наличие гноя в моче (пиурия) свидетельствует о воспалительном процессе в мочевых путях. Для того чтобы ориентировочно определить локализацию воспалительного процесса (верхние мочевые пути,

уретра, предстательная железа), применяется «трехстаканная проба» у мужчин либо «двухстаканная» – у женщин.

Проба проводится утром, пациент приходит к врачу с наполненным мочевым пузырем. Перед исследованием обязательно обрабатываются наружные половые органы дезинфицирующим раствором. Мочеиспускание необходимо осуществлять, не прерывая струи мочи, сначала в один (30–50 мл), затем в другой (основной объем). После этого больному проводится массаж предстательной железы, после чего он мочится в третий стакан (50–70 мл), чтобы получить секрет из предстательной железы. У женщин забор мочи также осуществляется естественным путем. При этом количество мочи во второй порции должно быть больше, чем в первой.

Если первая порция мутная, а вторая прозрачная, воспалительный процесс локализуется в дистальном отделе уретры. Если моча макро- и микроскопически мутная в обеих порциях, воспалительный процесс может лока-

лизироваться как в почке, так и в мочевом пузыре, и в уретре, и в простате. Если гной появляется только в третьей порции, то источник воспаления локализуется в предстательной железе или семенных пузырьках.

При лейкоцитурии в моче чаще всего обнаруживается большое количество микроорганизмов (бактериурия). Отсутствие бактерий («асептическая» пиурия) чаще всего наблюдается при туберкулезе мочевого пузыря.

При обильном приеме жидкости удельный вес уменьшается, при усиленном потоотделении, нахождении в жарком климате количество мочи уменьшается, а удельный вес повышается. Стойкое снижение удельного веса мочи (ниже 1,010) – гипостенурия – свидетельствует о нарушении концентрационной способности почек, что может указывать на наличие хронической почечной недостаточности.

При исследовании характера мочи следует обращать внимание на ее реакцию. Реакция мочи здорового человека обычно слабо-

кислая; однако в зависимости от характера пищи реакция меняется. Если моча щелочной реакции, то отсутствие под микроскопом лейкоцитов не исключает наличие воспалительного процесса, так как в щелочной среде форменные элементы, в том числе и лейкоциты, очень быстро распадаются.

Гематурия

Гематурией называют наличие крови в моче. Различают макро- и микрогематурию. Макрогематурия определяется визуально в свежевыделенной моче; цвет мочи изменяется от так называемых «мясных помоев» до алого, иногда описываемого пациентами как «цвет вишни», «свежая кровь». Макрогематурия во всех случаях сопровождается микрогематурией. Микрогематурия (эритроцитурия) определяется при микроскопическом исследовании осадка мочи. При внешнем осмотре наличие примеси крови в моче может отсутствовать. Важное значение имеет состояние клеточной стенки эритроцитов. Так называемые «выщелоченные» эритроциты чаще встречаются при гломерулонефрите. Чем каудальнее в мочевых путях расположен источник гематурии, тем меньшие морфологические изменения претерпевают эритроциты мочевого осадка.

Появление крови в моче является серьезным признаком различных заболеваний, в том числе в результате развивающегося опухолевого процесса в почках, верхних мочевых путях, мочевом пузыре, мочеиспускательном канале.

При новообразованиях как верхних, так и нижних мочевых путей гематурия может быть единственным симптомом заболевания, а также сочетаться с другими проявлениями.

Источник гематурии зачастую может быть установлен при анализе анамнестических данных и при макроскопическом осмотре мочи. Осмотр выделенной мочи необходимо осуществ-

лять при помощи двухстаканной либо трехстаканной пробы. В первом случае пациенту предлагают помочиться в два сосуда таким образом, чтобы в первый была выпущена примерно треть от общего объема, а во второй – оставшиеся две трети. Важным условием является непрерывность потока мочи.

Если кровь будет содержаться только в первой порции, а вторая порция будет чистой, речь идет об инициальной (s. «начальной») форме гематурии. Такая форма наблюдается, как правило, при локализации патологического процесса в мочеиспускательном канале. Инициальная гематурия наблюдается при новообразованиях, гемангиомах и воспалительных заболеваниях уретры. Инициальную гематурию следует отличать от уретроррагии. В этом случае кровь выделяется из мочеиспускательного канала произвольно, вне акта мочеиспускания. Чаще всего уретроррагия встречается при травмах уретры.

При некоторых заболеваниях, таких как острый цистит, задний уретрит, доброкачественная гиперплазия и рак простаты, а также расположенная в области шейки опухоль мочевого пузыря, кровь может выделяться в конце акта мочеиспускания, нередко в виде капель. В этих случаях речь идет о терминальной (s. «конечной») гематурии.

В тех случаях, когда кровь равномерно содержится во всех порциях мочи, говорят о тотальной гематурии. Данная форма может наблюдаться как при заболеваниях почечной паренхимы, верхних (чашечки, лоханка, мочеточники), так и нижних (мочевой пузырь) мочевых путей, простаты в результате травматизации обильного количества венозных сплетений в области увеличенной железы. Тотальная гематурия может быть разной интенсивности: от цвета «мясных помоев», до цвета «клюквенного морса» или «спелой вишни».

Среди всех видов тотальная гематурия является наиболее частым прогностически значимым симптомом. Она является основным и не всегда первым признаком таких серьезных заболеваний, как опухоли почечной паренхимы, лоханки, мочеточника, мочевого пузыря. Более того, в настоящее время гематурия при перечисленных нозологических формах является поздним клиническим признаком и относится к неблагоприятным факторам прогноза опухолевого процесса. Помимо этого тотальная гематурия может быть симптомом других деструктивных процессов (туберкулез почек, папиллярный некроз, язвы мочевого пузыря), мочекаменной болезни, острого цистита. Следует иметь в виду, что у ряда пациентов тотальная гематурия является проявлением гематурической формы гломерулонефрита, висцеральной формы аденомиоза (эндометриоза), ряда паразитарных заболеваний мочевого пузыря (шистосоматоз, бильгарциоз).

Об интенсивности тотальной гематурии можно судить по наличию сгустков в выделенной порции мочи. Сгустки могут свидетельствовать об аррозии более или менее крупных сосудов, что бывает в результате деструктивного процесса в мочевых путях.

Об источнике кровотечения можно также судить по форме сгустков. Так, длинные, червеобразные сгустки наблюдаются в том случае, когда источник кровотечения локализуется в почке и/или в верхних мочевых путях. Следуя по мочеточнику, кровь свертывается, принимая форму дождевых червей или пиявок. Однако кровь может свернуться в виде сгустка и в мочевом пузыре. В этом случае сгусток приобретает бесформенный вид. Описывая такие сгустки, их сравнивают с «кусками нарванной печени». Бесформенные сгустки могут быть результатом кровотечения как из верхних мочевых путей, так и из мочевого пузы-

ря. Следует подчеркнуть, что врач при сборе анамнеза должен уточнить не только характер и возможный топический диагноз гематурии, но и уточнить у пациента характер выделяемых сгустков. Это важно, поскольку сгустки, описываемые пациентами как пленки, фрагменты толщиной с бумажный лист, по сути дела истинными сгустками крови не являются, а представляют собой имбибированные эритроцитами фибринные пленки. Также необходимо отметить, что червеобразные сгустки могут иметь место не только в том случае, если источник гематурии располагается выше внутреннего сфинктера уретры. При неинтенсивной уретроррагии, особенно при внешней компрессии уретры с целью гемостаза, при опорожнении мочевого пузыря току мочи может предшествовать выделение червеобразного сгустка.

Так называемая «бессимптомная» тотальная гематурия, имеющая интенсивное окрашивание и особенно сопровождающаяся выделением сгустков, является очень серьезным симптомом при новообразованиях почек и мочевого пузыря. Нередко, проявившись однократно, гематурия может длительное время не возобновляться, носить «перемежающийся» характер.

Подобное обстоятельство не должно успокаивать ни врача, ни пациента. Необходимо провести полный комплекс специального обследования для подтверждения либо исключения причины, вызвавшей гематурию. Если результаты ультразвукового исследования, а также других объективных методов не дают ответа о возможном источнике гематурии, следует помнить, что существует своеобразный урологический догмат: для установления источника кровотечения необходимо выполнить цистоскопическое исследование непосредственно на высоте гематурии. Кроме осмотра уретры и поло-

сти мочевого пузыря, необходимо проследить характер и цвет мочи, выделяемой из устьев обоих мочеточников. Такой несложный прием позволит установить не только возможный источник гематурии, но и одно- или двустороннее ее происхождение.

Необходимо анализировать различные клинические проявления. Сочетание нескольких симптомов, сроки их возникновения позволяют врачу с большой долей вероятности высказать предположение о возможной этиологии гематурии. Определению топического диагноза помогает взаимоотношение болевого симптома и гематурии. При мочекаменной болезни болевой симптом всегда предшествует гематурии (микро- или макроскопической). Интенсивность кровотечения чаще всего невелика. В то же время при интенсивной гематурии со сгустками, вызванной деструктивным процессом, боль возникает после гематурии вследствие нарушенного оттока мочи образовавшимся сгустком крови. Болезненное, учащенное мочеиспускание, часто с сопутствующей гематурией свидетельствует о патологическом процессе (опухоль, камень, воспаление) в мочевом пузыре.

При камнях мочевого пузыря гематурия возникает после физической нагрузки, интенсивной ходьбы, тряской езды и тому подобном, сопровождается учащенным мочеиспусканием, нередко – в конце акта. Характерным признаком является иррадиация боли в головку полового члена.

Гемоглобинурия

Нужно также помнить о тех более редких случаях, когда окраска мочи может быть вызвана приемом некоторых лекарственных средств или продуктов питания, например свеклы. Моча может приобретать темно-красный оттенок в результате гемоглобинурии, что обусловлено

внутрисосудистым гемолизом с последующим выделением свободного гемоглобина почками. Это состояние может наблюдаться при некоторых заболеваниях крови, переливании иногруппной крови, отравлениях некоторыми красителями (анилин) и ядами (карболовая кислота, бертолетова соль), обширных ожогах, синдроме длительного позиционного сдавления (так называемом crush-синдроме). Иными словами, в отличие от гематурии, когда гемоглобин большей частью находится в связанном состоянии, а его небольшая свободная фракция образуется за счет разрушения стенки эритроцитов, при гемоглобинурии пигмент находится в моче в виде свободной фракции. Истинная гемоглобинурия не существует без гемоглобинемии и связанной с ней желтухи. Гемоглобинурия также может наблюдаться при длительной физической нагрузке, бегах, ходьбе и т.п.

Пиурия (лейкоцитурия)

Термин дословно переводится как «гной в моче» (греч. *pyos* – гной и *uron* – моча). Истинное значение термин «пиурия» имеет у пациентов с пионефрозом в случае его антеградного произвольного дренирования в мочевой пузырь. Существует мнение, что по интенсивности пиурии можно судить о степени выраженности воспалительного процесса в мочевыводящих путях. В последнее время установлено, что ни так называемые «активные лейкоциты», ни клетки Штернгеймера-Мальбина не являются критерием активности воспаления органов мочевой системы.

Оценку степени пиурии и топическую диагностику позволяет осуществить скрининговая двух- или трехстаканная проба, выполняемая по тем же принципам, что и для оценки гематурии. Существуют свои особенности, касающиеся лиц обоего пола. Необходимо тщательный туалет на-

ружных половых органов. У лиц мужского пола обнажается головка полового члена, у женщин вход во влагалище обтурируется ватным тампоном. Сбор мочи осуществляется естественным путем. Ранее практиковавшиеся заборы мочи катетером в настоящее время повсеместно оставлены ввиду необъективности полученных данных и опасности ретроградного инфицирования. Пациент опорожняет мочевой пузырь в два сосуда. В первый – около 50 мл, во второй – оставшуюся часть. Непременным условием является непрерывность струи мочи. Макро- и микроскопическая оценка выделенной мочи должна осуществляться *ex tempore*, поскольку при контакте с кислородом со временем начинается щелочное брожение. Мутная первая порция мочи, наличие так называемых уретральных нитей и лейкоцитов может свидетельствовать о наличии воспалительного процесса в мочеиспускательном канале дистальнее наружного сфинктера уретры. Мутная моча и наличие лейкоцитов во второй порции характерны для воспаления, уровень локализации которого находится краниальнее внутреннего сфинктера. Трехстаканная проба более точно отражает топический диагноз при наличии воспалительного процесса в предстательной железе и задней уретре между наружным и внутренним сфинктерами. Естественно, что данная проба применима исключительно у лиц мужского пола. При этом первые две порции мочи не изменены, а последняя порция объемом 50–70 мл, образующаяся при финальном сокращении детрузора и мышц диафрагмы таза, оказывается мутной, с наличием лейкоцитов при микроскопии осадка.

Истинную степень активности воспалительного процесса в мочеиспускательных путях можно оценить только на основании

выявленной бактериурии в диагностически значимом титре.

Бактериурия

Бактериурия является проявлением воспалительных заболеваний почек и мочеиспускательных путей. Однако не всякое обнаружение бактерий в центрифугированном осадке мочи имеет клиническую значимость. Общепринятыми параметрами, отражающими истинный характер бактериурии, является уровень титра микробных тел 10⁴–10⁵ колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл мочи. До уровня 10⁴ КОЕ/мл принято считать, что имеет место бактериальная загрязненность мочи. Необходимо иметь в виду, что данные параметры носят условный характер. Каждая клиническая ситуация требует их коррекции. При снижении показателей клеточного и гуморального иммунитета, обусловленного различными факторами, включая иммуносупрессивную терапию, в условиях гемодилюции и полиурии об активности воспалительного процесса в почках и мочеиспускательных путях может свидетельствовать и более низкий уровень титра микробных тел – до 10⁴ КОЕ/мл.

Хилурия

Хилурия (галактиурия, лактацидурия, лимфурия) – это выделение тканевой жидкости (лимфы) с мочой.

При хилурии свежевыделенная моча *ad oculus* напоминает концентрированное молоко или млечный сок. Со временем в сосуде происходит ретракция сгустка, и моча расслаивается на три несмешиваемых слоя. Верхний слой представляет собой образованный сгусток, средний слой – молочного цвета, нижний слой – небольшой по объему, содержит эпителиальные и жировые клетки, соли. В отличие от других причин, которые могут вызвать похожее помутнение мочи (например, пионефроз),

при хилурии отсутствует массивная лейкоцитурия, бактериурия в значительном титре, а также клиническая картина острого деструктивного процесса в почках.

Среди возможных причин возникновения хилурии следует иметь в виду сообщение (свищ) между лимфатическими и мочевыми путями. Чаще всего лимфо-мочевая фистула образуется между крупными лимфатическими сосудами и почечной лоханкой (чашечками), реже отмечается вовлечение в патологический процесс мочевого пузыря.

Часто хилурия выявляется при филяриатозе (филяриозе) – паразитарном заболевании, вызываемом нематодами класса *Filariata*. Филяриатоз имеет эндемичный характер, передается через кровососущих насекомых (главным образом комаров) и проявляется одновременным поражением мочевых и лимфатических путей. Возникновение хилурии может быть следствием посттравматических, воспалительных, посттуберкулезных и неопластических процессов, ведущих к сдавлению брюшного и грудного лимфатического коллектора. Хилурия редко имеет характер моносимптома. Ее сопровождают, а зачастую ей предшествуют симптомы лимфостаза нижней половины туловища: отек кожи живота, полового члена, мошонки, нижних конечностей. Описаны случаи возникновения почечной колики вследствие обтурации верхних мочевых путей сгустками лимфатического содержимого.

Отмечена корреляция степени интенсивности хилурии от положения тела пациента и приема пищи. В ортостазе (стоя) и после приема пищи степень хилурии выше, чем после пребывания пациента в положении клиностаза (лежа) и натошак.

**Список литературы
находится в редакции**

Место ингибиторов фосфодиэстеразы 5 в лечении эректильной дисфункции



Супрун Э.В.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

*Каждая проблема имеет решение.
Единственная трудность заключается
в том, чтобы его найти.*

Эвви Неф

Интерес к проблемам мужского здоровья привлекает внимание врачей разных специальностей. Издавна считалось, что мужская сила, способность к половому акту и продолжению рода, являются важными не только в общеприродном смысле, но и отражают состояние мужского здоровья в целом. Яркие эмоции сексуальной жизни не только украшают жизнь, но и являются важным компонентом здоровья мужчины независимо от возраста. Мужская эректильная дисфункция (ЭД) определяется как стойкая (наблюдаемая не менее 3 мес.) неспособность достигать и поддерживать эрекцию, достаточную для осуществления полового акта. Этот термин предложен вместо старого «импотенция».

Несмотря на неопасный для жизни характер заболевания, ЭД находится во взаимосвязи с физическим и психосоциальным здоровьем мужчин и существенно образом влияет на качество жизни, как самих больных, так и их партнеров и семей. При этом на фоне ЭД развиваются тревожно-депрессивные состояния, повышается нервозность и раздражительность, что приводит к дополнительному снижению самооценки мужчины, ухудшению или даже разрыву отношений в семейной паре. В то же время выявлена взаимосвязь качества интимной жизни с общим здоровьем и даже продолжительностью жизни человека – результаты исследований подтвердили, что чем выше частота половых актов, тем ниже риск

смерти. Так, было установлено, что в группе, где ритм интимной жизни был 2 половых акта в неделю, продолжительность жизни была почти на 2 года больше средней продолжительности жизни мужчин.

Распространенность ЭД крайне высока и, согласно данным современных популяционных исследований, будет только увеличиваться. Некоторые специалисты считают, что после 21 года эректильные расстройства выявляются у каждого десятого мужчины, а после 60 лет уже каждый третий мужчина не способен совершить половой акт. По данным, ставшего уже классическим, Массачусетского исследования по изучению вопросов старения мужчин (Massachusetts Male Aging Study, MMAS), 52% мужчин в возрасте от

40 до 69 лет страдают ЭД, причем у 10% из них ЭД крайне тяжелая, а у 25% – умеренная. Это исследование также убедительно продемонстрировало, что с возрастом не только растет частота встречаемости ЭД (с 39% в 40 лет до 67% к 70 годам), но и усугубляется степень ее выраженности. Это согласуется с данными R. Rosen и соавт. о том, что в странах Америки и Европы распространенность ЭД у мужчин имеет стойкую тенденцию к увеличению с возрастом – с 30,8% в 30-летнем возрасте и до 76% к 70 годам, при этом после 60 лет преобладают более тяжелые формы нарушения эректильной функции. Реальная же эпидемиология ЭД еще более удручающая, поскольку известно, что 75–85% мужчин с эректильными расстройствами вообще не обращаются за медицинской помощью и лечением.

Обращает на себя внимание установленный факт, что до мо-

На рынок Казахстана вышел новый препарат Силдена (силденафил), европейского производства (Мальта) и уже зарекомендовал себя как высокоэффективный препарат в лечении эректильной дисфункции.

мента обращения к специалисту обычно проходит более 7 месяцев, в течение которых многие пациенты занимаются самолечением. При этом часть пациентов с ЭД стараются избегать обсуждения своих сексуальных проблем со специалистами широкого профиля, свыше 85% из них первично приходят на консультацию к урологу. В беседе с урологом пациент является инициатором разговора об имеющихся расстройствах эрекции в 82% случаев. В то же время при амбулаторных обращениях, не связанных с имеющимися сексуальными нарушениями, 45% пациентов сами предъявляют жалобы на половое расстройство. Кроме того, как это ни парадоксально, в 14% случаев урологи просто стесняются задать пациенту вопрос, касающийся интимной сферы.

Сегодня специалисты считают, что ЭД не может рассматриваться в отрыве от общесоматического состояния пациента лишь как изолированная урологическая проблема. Эта проблема является междисциплинарной, поэтому ЭД часто называют «барометром мужского здоровья». Широкая информированность не только узких специалистов, непосредственно занимающихся ЭД, но и врачей широкого профиля – терапевтов и кардиологов – может сыграть важную роль, как в первичной диагностике этого расстройства, так и в его лечении.

Нормальная эректильная функция – это баланс между психологическими, гормональными, неврологическими, сосудистыми и анатомическими факторами. Таким образом, изменения в одном или нескольких этих факторах могут привести к нарушению эрекции. В целом, выделяют психогенную и органическую ЭД, последняя делится на гормональную, нейрогенную и сосудистую (артериальная недостаточность, веноокклюзивная дисфункция). Некоторые авторы упоминают смешанную ЭД, хотя практически во всех случаях встречаются одновременно несколько нарушений.

Основными известными фак-

торами риска возникновения ЭД являются:

- системные заболевания: сердечно-сосудистые заболевания (ССС), в том числе атеросклероз, почечная недостаточность, печеночная недостаточность;
- неврологические заболевания: болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз;
- заболевания полового члена: болезнь Пейрони;
- психические заболевания: депрессия;
- эндокринные заболевания: сахарный диабет (СД), гипертиреоз, гипотиреоз, гипогонадизм, гиперпролактинемия;
- травмы (повреждение спинного мозга), хирургические вмешательства, лучевая терапия области таза;
- употребление алкоголя и наркотических препаратов, курение;
- прием лекарственных средств: психотропных (нейролептики, транквилизаторы, некоторые антидепрессанты), многих гипотензивных (бета-адреноблокаторы, центральные адреномиметики), антигистаминных препаратов I поколения, гормональных препаратов, блокирующих действие мужских и женских половых гормонов.

У коморбидных больных при сочетании у одного больного нескольких факторов риска вероятность возникновения ЭД резко возрастает.

Лечение ЭД

По современным представлениям лечение ЭД базируется на ступенчатом принципе. Согласно рекомендациям Европейского общества урологов (EAU), терапия ЭД первой линии состоит из коррекции особенностей образа жизни (начальный уровень лечебных воздействий), а также отмены или замены медикаментов, которые могут вызывать ЭД (класс рекомендаций 1б, уровень доказательств А). У части больных коррекция неблагоприятных факторов образа

жизни, таких как недостаточная физическая активность, курение и ожирение позволяет добиться восстановления ЭФ, что связано с улучшением нарушенной функциональной активности эндотелия. У больных со значительными психологическими проблемами может быть применена психосексуальная терапия как в виде монотерапии, так и в комбинации с другим лечением.

Для терапевтического лечения как психогенной, так и органической ЭД, указанные меры дополняют назначением препаратов первой линии (класс рекомендаций 1а, уровень доказательств А) – удобных и действенных таблетированных лекарственных форм ингибиторов фосфодиэстеразы-5. Механизм действия этих препаратов связан с механизмами возникновения ЭД.

В физиологических условиях во время сексуальной стимуляции полового члена в центре эрекции спинного мозга (располагается на уровне S2–S4) возникает нервный импульс, который по эфферентным нервным волокнам в составе тазового нерва достигает тазового сплетения, а затем кавернозных тел полового члена. В результате этого в терминалиях NANC (NANC – nonadrenergic noncholinergic: неадренергические и нехолинергические) волокон высвобождается оксид азота NO, который вырабатывается также клетками эндотелия кавернозных тел в ответ на выработку ацетилхолина в парасимпатических эндотелиальных нервных волокнах. Установлено, что NO нервной ткани инициирует процесс эрекции посредством эндотелиального оксида азота, образование которого усиливается и обеспечивает поддержание максимальной эрекции. Дополнительное количество оксида азота вырабатывается вследствие возникшего напряжения в кавернозных телах после усиленного кровенаполнения. NO проникает сквозь мембраны гладкомышечных клеток кавернозных синусов и активирует растворенную в цитоплазме гуанилатциклазу, которая катализирует

процесс образования из внутриклеточного гуанозинтрифосфата циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Последний активирует протеинкиназу, что вызывает гиперполяризацию мембран гладкомышечных клеток и усиливает потребление ионов кальция в мембранах эндоплазматического ретикула. Гиперполяризация клеточных мембран ведет к закрытию кальциевых каналов, ионы кальция концентрируются внутри эндоплазматического ретикула гладкомышечных клеток и способствуют расслаблению последних. Одновременно с этим другие нейротрансмиттеры (вазоактивный интестинальный пептид, простагландин Е и др.) взаимодействуют с различными гладкомышечными рецепторами и способствуют повышению уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что приводит к накоплению ионов калия и расслаблению клеток. Такое скоординированное расслабление гладкомышечных клеток артерий и артериол влечет за собой активное кровенаполнение кавернозных синусов в систолическую и диастолическую фазы. Кавернозные синусы остаются расширенными до тех пор, пока продолжается приток крови. Оттоку крови от полового члена препятствует компрессия венозного сплетения, расположенного между белочной оболочкой и кавернозными синусами. Белочная оболочка адаптируется к растяжению кавернозных тел и тем самым дополнительно окклюзирует эмиссарные вены между внутренними циркулярными и продольными венами.

Фермент цГМФ-специфическая фосфодиэстераза 5 типа (ФДЭ-5) блокирует превращение гуанозинтрифосфата в цГМФ и гиперполяризацию клеточных мембран, что тормозит релаксацию гладкомышечных клеток и вызывает детумесценцию. Дополнительное давление приводит также к сокращению седалищно-кавернозных мышц за счет соматической нервной стимуляции, интракавернозное давление приводит к повы-

шению системного артериального давления. Парасимпатический механизм поддержания эрекции сменяется активацией симпатических нервных волокон и симпатического нервного центра (локализуется на уровне Th4-L2), что способствует поддержанию полового члена в «пассивном» состоянии. Таким образом, состояние эрекции непосредственно связано с уровнем цГМФ и активностью ФДЭ-5, представителя семейства ФДЭ.

Семейство ФДЭ объединяет 11 групп изоферментов (ФДЭ-1–11), которые в свою очередь разделяют на 21 подгруппу и примерно 53 варианта. ФДЭ-5 регулирует функцию различных клеток организма человека, катализируя разрушение цГМФ и цАМФ. Циклический ГМФ является вторичным медиатором NO. По данным ряда исследований, увеличение уровня цГМФ за счет длительного подавления ФДЭ-5 приводит к повышению распада цГМФ в результате увеличения активности и экспрессии ФДЭ-5 и снижению образования за счет уменьшения активности растворимой гуанилатциклазы. В результате содержания цГМФ снижается (механизм обратной связи).

Ингибиторы ФДЭ-5 (иФДЭ-5) которые используют для лечения ЭД, являются селективными конкурентными ингибиторами ФДЭ-5. Препятствуя разрушению цГМФ, ингибиторы ФДЭ-5 при сексуальном возбуждении усиливают высвобождение NO в нервах кавернозного тела, эндотелии сосудов и гладкомышечных клетках, что способствует сосудорасширяющему эффекту NO (расширению сосудов полового члена и кавернозного тела), притоку крови к пещеристому телу и возникновению и поддержанию физиологической эрекции.

В соответствии с рекомендациями EAU выбор одного из одобренных к применению иФДЭ-5 во многом зависит от предпочтений пациента. Эффективность в отношении ЭД и безопасность иФДЭ-5 с точки зрения доказательной медицины являются доказанными.

Задача врача заключается в предоставлении полной информации больному в отношении иФДЭ-5. На сегодняшний день для лечения больных с ЭД имеется как минимум 5 иФДЭ-5 – силденафил, тадалафил, варденафил, уденафил и аванафил. Все эти препараты отличаются своими фармакокинетическими свойствами, однако их клиническая эффективность и безопасность в целом схожи.

Одним из ингибиторов ФДЭ-5 является силденафил. С уверенностью можно сказать, что силденафил – наиболее изученное медикаментозное средство лечения ЭД. По состоянию на апрель 2012 г. в базе данных клинических исследований www.clinicaltrials.gov было зарегистрировано 348 исследований силденафила, 103 исследования тадалафила, 77 исследований варденафила, 18 исследований уденафила и 17 исследований аванафила. Известно, что за 15 лет использования в клинической практике лечение силденафилом получили более 40 млн. пациентов. Кроме того, в рамках крупных многоцентровых исследований высокая эффективность и безопасность силденафила были установлены не только в общей популяции больных ЭД, но и у больных ЭД с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, СД, гиперлипидемией, после простатэктомии, с депрессией, рассеянным склерозом, травмой спинного мозга и находящихся на гемодиализе. Такую высокую степень исследованности не имеет сегодня ни один другой препарат из группы иФДЭ-5.

История применения силденафила началась в апреле 1998 года, когда для клинического применения был одобрен препарат силденафила цитрат. Интересно вспомнить, что открытие силденафила было на первый взгляд случайным, хотя и оказало огромное влияние на ход научного прогресса. В процессе клинических испытаний нового антиангинального препарата исследователи Pfizer Inc. отметили, что прием силденафила не сопровождался значимым клиническим

улучшением течения стенокардии, однако у многих больных он приводит к развитию необычного «побочного эффекта» – улучшению эректильной функции. Это наблюдение стало причиной изучения возможности применения данного вещества в лечении ЭД. Открытие силденафила как селективного ингибитора ФДЭ-5 стало причиной многочисленных фундаментальных исследований, показавших, что именно этот тип фермента доминирует в кавернозной ткани, что и обеспечивает селективность воздействия препарата.

На сегодняшний день существует множество клинических исследований, посвященных эффективности и безопасности силденафила. Так, уже в 2002 г. был проведен крупный мета-анализ многочисленных данных, опубликованных к тому моменту в мировой литературе. Авторы проанализировали 27 клинических исследований, которые включали в себя 6659 пациентов с ЭД. Исследования, посвященные сравнению силденафила и плацебо, подтверждают достоверную эффективность препарата по сравнению с плацебо в отношении улучшения ЭД. Carson и соавт. проанализировали данные, полученные в 11 двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (включавших в общей сложности почти 3000 больных ЭД) и выяснили, что через 12 недель после начала приема препарата улучшение эрекции отметили 76% мужчин, получавших силденафил, и 22%, получавших плацебо. При этом процент успешных попыток совершения полового акта составил 66% и 26% в первой и второй группах соответственно. Высокая эффективность силденафила отмечена также в разных возрастных группах. Так, среди больных в возрасте моложе и старше 65 лет эффективность силденафила составила 77,6% и 69,2% соответственно. Достоверно более высокая эффективность силденафила по сравнению с плацебо также имела место у больных с ЭД разной степени тяжести и разной этиологии.

Что касается работ, посвящен-



ных сравнении различных доз силденафила, то установлено, что эффективность составила 65% для 25 мг, 74% для 50 мг и 82% для 100 мг и более эффективными являются высокие дозы препарата. Существенным является тот факт, что силденафил не был связан с развитием каких-либо серьезных сердечно-сосудистых заболеваний или летальных исходов.

При оценке эффективности иФДЭ-5 выраженность его основного эффекта определяют по данным ряда опросников: международный индекс эректильной функции (МИЭФ), шкала твердости эрекции (ШТЭ) и др., что позволяет достаточно точно оценивать эффективность лечения больных, страдающих ЭД. Одной из основных причин внедрения ШТЭ является тот факт, что в ходе исследований была доказана прямая связь между степенью удовлетворенности сексом в целом и твердостью эрекции по данной шкале. Так, максимальная 4-я степень твердости эрекции имела место у 89% мужчин, полностью удовлетворенных сексом. Более того, по данным опроса пациентов, именно обеспечение максимальной твердости полового члена (а не большая продолжительность эффекта и др.) является наиболее важным свой-

ством препарата для лечения ЭД. По данным A. Kadioglu et al., при оценке эффективности иФДЭ-5 с использованием ШТЭ силденафил обеспечивает 4-ю степень твердости эрекции в среднем более чем у половины мужчин, причем независимо от исходного уровня ЭД. Так, при исходно 1-й степени твердости на фоне терапии силденафилом 4-я степень твердости была достигнута у 53,1% больных, при исходно 2-й степени – у 48,6%, при исходно 3-й степени – у 61,4% пациентов.

При оценке эффективности иФДЭ-5 с использованием опросника МИЭФ, способность пациентов к пенетрации при использовании силденафила 100 мг увеличивалась по сравнению с плацебо в 20 раз, при приеме варденафила 20 мг – в 7,5 раза, при применении тадалафила – в 1,4 раза. В рамках другого исследования было установлено, что у 81% пациентов, получавших силденафил, имела место хотя бы 1 удачная попытка полового акта, доля удачных попыток у этих пациентов составляла 80%. Проведенный J. Mulhall et al. анализ клинических исследований у больных, страдающих ЭД, продемонстрировал, что, эффективно увеличивая твердость полового члена, силденафил существенно повышает уверенность

и самооценку мужчин, которые, собственно, являются ключевыми ориентирами в терапии данной категории пациентов.

Особенности применения иФДЭ-5 связаны с тем, что препараты не обладают абсолютной селективностью в отношении ФДЭ-5 и частично подавляют активность других изоформ этого фермента: ФДЭ-1, ФДЭ-6, ФДЭ-11. Это приводит к накоплению цГМФ не только в половом члене, но и в других органах, что и приводит к развитию различных побочных эффектов ингибиторов ФДЭ-5. К числу наиболее частых побочных эффектов при приеме силденафила относятся головная боль (7% случаев), покраснение лица (7%), головокружение (2%), диспепсические расстройства (1,8%), заложенность носа (1,4%) и нарушения зрения, обычно в форме голубого окрашивания предметов (1,2%). Все эти побочные эффекты довольно легко переносятся и не требуют лечения. В большинстве исследований частота побочных эффектов и отказов от лечения в результате их развития были сопоставимы в группах больных, получавших силденафил и плацебо. Следует также отметить, что частота побочных эффектов снижается по мере приема препарата. Так, в исследовании Carson частота всех побочных эффектов, кроме нарушений зрения и диспепсических расстройств, снижалась в течение приема препарата. Головные боли в начале исследования отмечали 7% больных ЭД, а после 16 недель – менее 1%, частота головокружений также снизилась с 7% до менее чем 1%, а заложенности носа с 1,4% до менее чем 0,5%. Важным обстоятельством является также и то, что две трети больных в процессе проведения этого исследования увеличивали дозу силденафила. Таким образом, при длительном приеме частота большинства побочных эффектов силденафила не превышает таковую для плацебо.

Противопоказаниями для приема ингибиторов ФДЭ-5 являются гиперчувствительность и терапия нитратами. Все ингибиторы ФДЭ-5

абсолютно противопоказаны больным, принимающим органические нитраты (нитроглицерин, изосорбида мононитрат, изосорбида динитрат), а также другие нитросодержащие препараты, использующиеся в лечении стенокардии. Одновременный прием препаратов приводит к непредсказуемому падению артериального давления. Если после приема ингибитора ФДЭ-5 больной отметил боль за грудиной, необходимо воздержаться от применения нитроглицерина в течение 24 часов в случае силденафила (и, возможно, варденафила) и 48 часов, если был принят тадалафил. Купирование приступа стенокардии необходимо осуществлять другими средствами, не содержащими органические нитраты, до истечения установленного срока.

Также стоит избегать назначения препаратов пациентам, которые в последние 6–8 недель перенесли инсульт, инфаркт миокарда, страдающим нестабильной стенокардией, грубыми отклонениями артериального давления, тяжелой формой сердечной недостаточности. Как и большинство ксенобиотиков, их не следует назначать при серьезной печеночной и почечной недостаточности. Кроме того, важно оценить состояние полового члена. Не следует назначать препарат при анатомических деформациях полового члена (искривление полового члена, кавернозный фиброз, болезнь Пейрони), а также заболеваниях, способствующих развитию приапизма. Препарат не следует принимать при пигментном ретините. Одновременное систематическое назначение ингибиторов ФДЭ-5 с другими лекарственными препаратами должно обсуждаться с урологом и терапевтом заранее.

Особенности применения силденафила у пациентов разных групп

Доказано, что 85% нарушений эрекции имеют органический характер, особое значение имеют сосудистые причины заболевания. В последние годы группа ученых активно продвигает гипотезу о том,

что ЭД является ранним маркером или предшественником ССЗ, поэтому ЭД называют «айсбергом системной сосудистой патологии». В частности, Р. Montorsi в двух проспективных исследованиях с участием 350 мужчин показал, что в 90–100% случаев ЭД предшествует развитию острого коронарного синдрома и стенокардии напряжения. Причем интервал между этими событиями в среднем составляет 12–36 мес. Это объясняется тем, что по диаметру пенильные артерии в 2–3 раза меньше коронарных сосудов и 3–4 раза меньше сонных артерий. Следовательно, при системном атеросклерозе мелкие артерии больше подвержены функциональным и органическим повреждениям. В мета-анализе нескольких крупных исследований продемонстрировано, что основные факторы риска ССЗ вносят большой вклад в развитие ЭД. Так, увеличение концентрации общего холестерина на 1 ммоль/л способствует развитию ЭД на 32%, повышение артериального давления (АД) на 10 мм рт.ст. – на 10%, курение увеличивает риск сексуальных расстройств на 70%, тогда как увеличение энергозатрат на 300–400 ккал/сут. снижает риск развития ЭД на 15–20%.

Для предупреждения осложнений со стороны ССС, согласно рекомендациям Европейского общества урологов (EAU) и международной группы экспертов «Принстонский консенсус», все мужчины с ЭД должны проходить полное медицинское обследование. Врач обязан установить базовую физическую активность, оценить и провести деление риска возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на низкий, средний или высокий.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных факторов риска ЭД. Хотя силденафил обладает некоторым гипотензивным действием, этот препарат безопасен у пациентов с АГ как получающих, так и не получающих антигипертензивные препараты. Эффективность силденафила у больных ЭД, страдающих АГ, вы-

сока. Среди больных с АГ различного происхождения прием плацебо и силденафила сопровождался улучшением эрекции у 18% и 70% больных соответственно. Среди мужчин, принимавших два и более антигипертензивных препарата, эти показатели составили 17,6% и 71%. Участвовавшие в исследовании мужчины принимали диуретики, б-блокаторы, α-блокаторы, антагонисты кальция и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Наиболее выраженное снижение артериального давления имело место у пациентов, не принимавших антигипертензивных препаратов, а также у получавших антагонисты кальция. В то же время ни в одной из групп снижение давления не представляло опасности для больных.

ИБС и ЭД также имеют несколько общих факторов риска, поэтому частота ЭД у больных с ИБС составляет по данным разных авторов от 44 до 65%. Hermann и соавт. изучили влияние силденафила на переносимость физической нагрузки больными стенокардией. Результаты работы показали, что Виагра не только не снижает функциональную способность сердца, но даже оказывает положительное влияние на его кровоснабжение, что, объясняется нитратоподобным препаратом.

Длительный прием силденафила не только не ведет к повышению смертности от инфаркта миокарда, что было предметом опасений на первых этапах применения препарата, но даже, по-видимому, несколько снижает последнюю. Так, по данным Padma-Nathan и соавт., частота смертельных инфарктов миокарда составляет 0,26 на 100 пациентов, принимающих Виагру в год, при этом аналогичный показатель для мужчин того же возраста из общей популяции составляет 0,6.

Атеросклеротическое поражение коронарных, сонных и других крупных артерий имеет общие факторы риска с ЭД, такие как АГ, СД, курение, гиперхолестеринемия, ожирение и низкая физическая активность. Распространенность ЭД

при атеросклеротических поражениях крупных сосудов, клинически проявляющихся в форме нарушений периферического кровообращения и цереброваскулярной болезни, составляет соответственно 87% и 86%.

Депрессия. Во многих эпидемиологических исследованиях показано, что депрессия является второй по распространенности после сердечно-сосудистых факторов риска причиной развития ЭД. Кроме того, наличие ЭД утяжеляет депрессивную симптоматику. Лечение силденафилом среди больных с депрессией не только было высокоэффективным в отношении улучшения эректильной функции, но также сопровождалось снижением выраженности депрессивных проявлений.

Различные **неврологические заболевания** также могут являться причиной развития ЭД. По данным исследований, эффективность силденафила среди пациентов с паркинсонизмом, рассеянным склерозом и травмами спинного мозга превышает 80%, что соответствует данным, полученным в общей популяции больных с ЭД.

У больных СД распространенность ЭД значительно превышает таковую в общей популяции и составляет от 20 до 85%, при этом существенных различий в частоте и тяжести ЭД между больными СД 1 и 2 типа не отмечено. Наличие СД повышает риск развития ЭД в 2–4 раза по сравнению со здоровыми мужчинами того же возраста. Считается, что около 75% мужчин, страдающих СД, сталкиваются с проблемами эрекции, при этом у них ЭД появляется раньше, чем у здоровых мужчин, имеет более тяжелый характер и оказывает более неблагоприятное влияние на качество жизни.

Эффективность силденафила у больных СД зависит от тяжести течения заболевания и наличия его осложнений. Так, в исследовании Carson и соавт. среди больных СД без осложнений улучшение эрекции отметили 8% больных, получавших плацебо, и 69%, полу-

чавших силденафил. При наличии одного осложнения эти показатели составили 12% и 43%, а двух – 10% и 43% соответственно. Во всех группах эффективность силденафила была достоверно более высокой по сравнению с плацебо.

Пациенты с симптомами нижних мочевых путей (СНМП). Впервые в 2002 г. в небольшом исследовании 112 мужчин с СНМП было продемонстрировано некоторое улучшение симптоматики, оцениваемой с помощью IPSS, после приема силденафила. В 2006 г. C. Stief и соавт. у 222 мужчин в возрасте 45–64 лет было показано улучшение симптоматики на 4,6 балла по шкале AUASS после 3-месячного курса силденафила. Помимо положительного влияния на СНМП, силденафил естественно улучшал эректильную функцию. В исследовании Sairam и соавт. по изучению влияния силденафила на выраженность нарушений мочеиспускания у больных с ЭД также было установлено, что через 1 и 3 месяца после начала лечения отмечено значительное снижение тяжести симптомов нижних мочевых путей, коррелировавшее с улучшением эректильной функции.

Пациенты, перенесшие радикальную простатэктомию (РП). Эффективность лечения ЭД после РП определяется рядом факторов, к числу которых относятся методика выполнения операции (нервосберегающая, одно- и двусторонняя нервосберегающая), возраст больных, состояние эректильной функции до операции, стадия рака простаты, размер простаты, квалификация хирурга, а также социально-экономические факторы. Так, по данным Raina и соавт., лечение силденафилом было эффективным у 71,7% больных после двусторонней нервосберегающей РП, у 50% после односторонней нервосберегающей РП и лишь у 15% пациентов с ЭД после нервосберегающей.

Кроме этого, особенностью течения ЭД у подобных больных является возможность прогрессивного улучшения эрекции в течение до 4 лет после операции, в связи с

чем окончательно о неэффективности того или иного метода лечения можно судить только через несколько лет после операции. Это подтверждается данными Hong и соавт., обследовавших 316 пациентов с ЭД после РП, в 95% случаев носившей двусторонний нервосберегающий характер. Эффективность силденафила составила 26% в течение первых 6 месяцев, 36% в период с 6 до 12 месяцев, 50% с 12 по 18 месяцев и 60% с 18 до 24 месяцев после операции.

В ходе изучения эффективности силденафила в профилактике ЭД после РП пациенты, перенесшие двустороннюю нервосберегающую РП и не страдавшие ЭД до операции, начиная со второго месяца послеоперационного периода получали силденафил в дозах 100 и 50 мг или плацебо перед сном в течение 36 недель. Через 8 недель после прекращения лечения о возможности нормальной сексуальной жизни сообщили 27% мужчин, получавших силденафил и лишь 4%, получавших плацебо. Следовательно, назначение силденафила может являться эффективным методом профилактики ЭД у больных после РП за счет улучшения кровоснабжения кавернозной ткани, предотвращающего развитие в ней фиброзных изменений.

ЭД у пожилых пациентов. На фоне стремительного роста населения Земли продолжает увеличиваться продолжительность жизни, что приводит к значительному увеличению количества пожилых людей. По прогнозам Организации Объединенных Наций, в течение ближайших 25 лет количество пожилых людей (старше 65 лет) возрастет в три раза. Как уже упоминалось ранее, результаты эпидемиологических исследований однозначно свидетельствуют о том, что возраст является наиболее важным фактором, определяющим вероятность развития ЭД. Существует несколько объяснений характера взаимосвязи между возрастом и вероятностью развития ЭД. С одной стороны, возникновение ЭД у пожилых мужчин может являться

следствием системных изменений, прежде всего гормонального характера, и/или нарушений структуры и функции полового члена независимо от других заболеваний, т.е. быть проявлением процесса старения. С другой стороны, повышение риска ЭД по мере старения может быть связано с определенными заболеваниями, развивающимися у пожилых мужчин и оказывающими неблагоприятное действие на эректильную функцию. Развитию ЭД могут способствовать различные соматические заболевания, частота которых увеличивается и зависит от возраста – сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет. Также имеют значение ятрогенные факторы – многие пожилые мужчины получают медикаментозную терапию, которая может способствовать развитию ЭД, в том числе антигипертензивные препараты, препараты для снижения уровня холестерина крови, транквилизаторы, ингибиторы 5-альфа-редуктазы и антиандрогенные препараты.

Кроме того, имеются психологические особенности у возрастных пациентов – некоторые мужчины неспособны совершить половой акт воспринимают как неизбежный атрибут позднего возраста. Другая часть пожилых мужчин, страдающих ССЗ, часто избегают заниматься сексом, опасаясь развития инфаркта миокарда или даже внезапной смерти. При этом боязнь внезапной смерти сама по себе отрицательно влияет на сексуальную жизнь пациента. С другой стороны, наличие ССЗ является фактором развития ЭД, которая не только не позволяет мужчине вести половую жизнь, но и снижает качество его жизни, приводя к беспокойству, снижению самооценки, депрессии. Все это ухудшает долгосрочный прогноз этих больных как в вопросах общесоматических, так и в плане сексуальной активности. В свою очередь, снижение или отсутствие сексуальной активности может влиять не только на качество жизни мужчины, но и на ее продолжительность. Особенно прогностически неблагоприятным считают сочетание у пожилых муж-

чин сердечно-сосудистой патологии, депрессии и ЭД, которое некоторые зарубежные авторы предлагают обозначать как «Mutually reinforcing triad» («взаимно потенцирующая триада»). Применение у этих пациентов золотого стандарта в лечении ЭД – силденафила – позволит не только вернуть яркие краски в моменты сексуальной активности, но и улучшит общее состояние пациентов и качество их жизни.

Таким образом, сексуальная активность является важным компонентом в жизни мужчин. Распространенность ЭД имеет четкую тенденцию к увеличению, особенно у пациентов старших возрастных групп. Возможности современной фармакотерапии позволяют врачу оказать эффективную помощь многочисленной группе пациентов с ЭД по возвращению им полноценной интимной жизни. Особенно важным является коррекция ЭД у пациентов при сочетании ЭД с ССЗ, СД, депрессией и иными факторами риска. Силденафил является первым эффективным пероральным препаратом для лечения ЭД, эффективность и безопасность которого подтверждена в многочисленных клинических и постклинических исследованиях во многих странах мира. Прием препарата приводит к улучшению эректильной функции у больных разного возраста, независимо от этиологии, тяжести и длительности течения ЭД. Эффективность препарата носит долгосрочный характер, и подавляющее большинство пациентов продолжает прием силденафила спустя годы после начала лечения. Побочные эффекты силденафила в большинстве случаев имеют умеренную выраженность и их частота снижается в процессе приема препарата. Частота сердечно-сосудистых событий при использовании силденафила не изменяется. Решение проблемы ЭД существует и задача врача помочь пациенту в выборе эффективного и безопасного препарата.

*Список литературы
находится в редакции*

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

СИЛДЕНА

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности Министерства
здравоохранения Республики Казахстан
от «04» июня 2012 г.
№414

Торговое название

Силдена

Международное непатентованное название

Силденафил

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой,
50, 100 мг

Состав

Одна таблетка содержит
активное вещество - силденафила цитрата, 70.24 140.48

эквивалентно силденафилу 50 мг 100 мг
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат,
целлюлоза микрокристаллическая, повидон K29-K32, натрия
кроскармеллоза, магния стеарат,

состав оболочки: Опадрай 03F20404
Синий, гипромеллоза 6сР, титана диоксид E171, макрогол 6000, индигокармин
алюминиевый лак E132.

Описание

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, с гравировкой «SL50», длиной 13.0 мм и шириной 6.5 мм (для дозировки 50 мг).

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, с гравировкой «SL100», длиной 17.0 мм и шириной 8.5 мм (для дозировки 100 мг).

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения нарушений эректильной дисфункции.

Код АТС G04BE03

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

При приеме внутрь силденафил быстро всасывается. Максимальные плазменные концентрации при приеме внутрь натошак достигаются в течение 30-120 минут (медиана 60 минут). Абсолютная биодоступность в среднем составляет около 40% (25-63%). После приема внутрь площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) и максимальная концентрация (C_{max}) силденафила увеличиваются пропорционально дозе в диапазоне рекомендованных доз (25-100 мг).

При приеме силденафила с пищей скорость всасывания его снижается, время достижения максимальной концентрации (T_{max}) увеличивается, в среднем на 60 минут, а C_{max} снижается в среднем на 29%.

Объем распределения (V_d) силденафила в равновесном состоянии составляет в среднем 105 л. После однократного приема внутрь 100 мг, средняя максимальная общая концентрация силденафила составляет примерно 440 нг/мл (CV 40%). Поскольку силденафил (и его основной циркулирующий N-деметилловый метаболит) на 96% связаны с белками плазмы, средние плазменные концентрации свободной фракции силденафила составляют 18 нг/мл (38 нМ). Связывание с белками не зависит от общей концентрации препарата.

Силденафил метаболизируется, главным образом, в печени под действием микросомальных изоферментов цитохрома P450: CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (дополнительный путь). Основной циркулирующий активный метаболит образуется в результате N-деметилирования силденафила. Этот метаболит обладает профилем селективности к фосфодиэстеразам, аналогичным профилю силденафила, а его активность в отношении ФДЭ5 составляет примерно 50% от активности основного вещества. Концентрация метаболита в плазме крови составляет около 40% концентрации силденафила.

N-деметилированный метаболит подвергается дальнейшему метаболизму; конечный период его полувыведения составляет около 4 часов.

Общий клиренс силденафила из организма составляет 41 л/час, а терминальный период полувыведения – 3-5 часов. После приема внутрь или внутривенного введения силденафила выводится в виде метаболитов, в основном, с калом (примерно 80% дозы) и в меньшей степени с мочой (примерно 13% дозы).

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пожилые:

У пожилых пациентов (65 лет и старше) клиренс силденафила снижен, а концентрация силденафила и его активного N-деметил-метаболита в плазме примерно на 90% выше. Из-за различий в связывании с белками плазмы крови, обусловленных возрастом, соответствующее повышение плазменных концентраций силденафила составляет 40%.

Почечная недостаточность:

У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин), клиренс силденафила снижается, а средние AUC и C_{max} увеличиваются на 100% и 88% соответственно. Кроме этого, значения AUC и C_{max} N-деметилового метаболита также увеличиваются на 79% и 200% соответственно.

Фармакодинамика

Силдена предназначен для пероральной терапии эректильной дисфункции. В естественных условиях, т.е. при наличии сексуальной стимуляции, он восстанавливает нарушенную эректильную функцию за счет усиления притока крови к половому члену.

Физиологический процесс, лежащий в основе эрекции полового члена, включает в себя высвобождение оксида азота в кавернозном теле под действием сексуальных стимулов. Оксид азота активирует фермент гуанилат-циклазу и повышает содержание циклического гуанозин монофосфата (цГМФ), которые расслабляют гладкомышечные клетки кавернозного тела и способствуют его наполнению кровью.

Силдена – мощный и селективный ингибитор циклогуанозинмонофосфата (цГМФ)-специфической фосфодиэстеразы 5-го



типа (ФДЭ5) в кавернозном теле, где ФДЭ5 отвечает за распад цГМФ. Силдена оказывает периферическое воздействие на эрекцию.

Силдена не обладает прямым расслабляющим действием на изолированное кавернозное тело человека, но усиливает релаксирующее действие NO в этой ткани. При активации связи NO/цГМФ, которое происходит под действием сексуальных стимулов, подавление ФДЭ5 силденафилом приводит к повышению цГМФ в кавернозном теле. Таким образом, для развития желаемого фармакологического действия силденафила необходима сексуальная стимуляция.

Исследования *in vitro* показали, что силденафил селективен в отношении ФДЭ5, участвующей в процессе развития эрекции. Его активность в отношении ФДЭ5 превосходит активность в отношении других известных фосфодиэстераз. Он в 10 раз менее эффективен в отношении ФДЭ6, которая принимает участие в фотопередаче в сетчатке. В максимальных рекомендуемых дозах он в 80 раз менее селективен в отношении ФДЭ1, в 700 раз – в отношении ФДЭ 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 и 11. Активность силденафила в отношении ФДЭ5 примерно в 4 000 раз превосходит его активность в отношении ФДЭ3, цАМФ-специфической фосфодиэстеразы, участвующей в сокращении сердца.

Показания к применению

- лечение эректильной дисфункции у мужчин, которая проявляется неспособностью достичь и поддерживать эрекцию полового члена, достаточную для совершения удовлетворительного полового акта.

Для развития эффекта Силдены необходима сексуальная стимуляция.

Способ применения

и дозы

Для приёма внутрь.

Рекомендуемая доза составляет 50 мг, которая принимается при необходимости, примерно за один час до предполагаемой сексуальной активности.

В зависимости от эффективности и переносимости дозу можно увеличить до 100 мг или снизить до 25 мг. Максимальная рекомендуемая доза составляет 100 мг. Максимальная рекомендуемая частота приёма препарата составляет один раз в сутки. При приёме Силдены с пищей, действие препарата может развиваться позже, чем при приёме натощак.

Применение у пожилых:

Пожилым пациентам не требуется изменение доз.

Применение у пациентов с нарушенной функцией почек:

Дозирование, описанное в разделе «Применение у взрослых» применимо и к пациентам с лёгкими или умеренными поражениями почек (клиренс креатинина = 30–80 мл/мин).

Применение у пациентов с нарушенной функцией печени:

Поскольку у пациентов с поражениями печени (например, с циррозом) клиренс силденафила снижен, рекомендуемая доза составляет 25 мг.

Применение у людей, принимающих другие лекарственные препараты:

За исключением ритонавира, для которого не рекомендуется одновременное применение с силденафилом, лицам, одновременно принимающим ингибиторы СYP3A4, Силдену рекомендуется в начальной дозе 25 мг.

Чтобы уменьшить вероятность развития постуральной гипотензии, необходимо добиться стабильного состояния при терапии альфа-адреноблокаторами перед началом приёма Силдены и начальная доза должна составлять 25 мг.

Побочные действия

Очень часто ($\geq 1/10$)

- головная боль

Часто ($\geq 1/100$ до $\leq 1/10$)

- головокружение
- нарушения зрения, нарушения цветового восприятия, (затуманенное зрение, изменение чувствительности к свету)
- гиперемия
- приливы
- заложенность носа
- диспепсия

Не часто ($\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$)

- сонливость, гипостезия
- расстройства со стороны конъюнктивы, глаза, слёзообразования, другие
- расстройства глаз
- головокружение, шум в ушах
- сердцебиение, тахикардия
- боль в груди, усталость
- рвота, тошнота, сухость во рту
- кожная сыпь
- миалгия
- боль в груди, общая слабость
- повышение частоты сердечных сокращений

Редко ($\geq 1/10000$ до $\leq 1/1000$)

- реакции повышенной чувствительности
- цереброваскулярные события, обморок
- глухота*
- инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий
- гипертензия, гипотензия
- носовое кровотечение

* Расстройства со стороны уха: внезапная глухота. Внезапное снижение или потеря слуха отмечались в небольшом количестве случаев в ходе постмаркетингового применения или в ходе клинических исследований всех ингибиторов ФДЭ5, включая силденафил.

Следующие побочные эффекты были выявлены в процессе постмаркетингового наблюдения и неизвестно, связано ли это с приемом препарата:

- транзиторные ишемические атаки, судороги, повторяющиеся судороги

- передняя ишемическая оптическая нейропатия неартериального генеза (NAION), окклюзия сосудов сетчатки, дефекты полей зрения
- желудочковая аритмия, нестабильная стенокардия

Противопоказания

- гиперчувствительность к силденафилу и другим компонентам препарата
- одновременный прием препаратов, являющихся донаторами оксида азота, органических нитратов или нитритов в любых формах
- тяжёлые сердечно-сосудистые заболевания (нестабильная стенокардия или тяжёлая сердечная недостаточность)
- сниженное зрение вследствие передней ишемической оптической нейропатии неартериального генеза (NAION) (независимо от того, связана она или нет с применением ингибиторов PDE5)
- тяжёлые поражения печени
- гипотензия (артериальное давление $<90/50$ мм рт. ст.)
- недавно перенесённый инсульт или инфаркт миокарда
- установленные врождённые дегенеративные заболевания сетчатки (пигментный ретинит, врождённый дефект ретинальных фосфодиэстераз)
- возраст до 18 лет

С осторожностью:

- анатомическая деформация полового члена (в том числе, ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони)
- заболевания, предрасполагающие к развитию приапизма (такие как серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз, тромбоцитемия)
- заболевания, сопровождающиеся кровотечением
- обострение язвенной болезни

Передозировка

Симптомы: усиление побочных эффектов.

Лечение: симптоматическое. Диализ не ускорит клиренс силденафила, так как последний активно связывается с белками плазмы крови и не выводится с мочой.

Форма выпуска и упаковка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг и 100 мг.

По 1 или 4 таблетки помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°

Препарат отпускается по рецепту.

Перед применением ознакомиться с инструкцией.

По всем возникающим вопросам обращаться в

Представительство «Актавис Интернешнл Лтд.» по адресу:

Республика Казахстан, 050009,

г. Алматы, ул. Муқанова 241, офис 1-а.

Тел./факс: 8 (727) 313 74 30, 313 74 31, 313 74 32;

Электронный адрес: actavis@actavis.kz; сайт: www.actavis.com

Применение препарата Полиоксидоний в комплексной терапии хронического пиелонефрита на фоне мочекаменной болезни



Казеко Н.И., Хилькевич С.В.

Тюменская государственная медицинская академия, кафедра хирургических болезней с курсами эндоскопии, урологии и рентгенологии ФПК и ППС, г. Тюмень

Важнейшим звеном патогенеза вторичного пиелонефрита и мочекаменной болезни является дестабилизация мембранных структур, характеризующаяся количественными и качественными изменениями липидного бислоя плазматических мембран клеток. Различные этиологические факторы, такие как ишемия тканей, воспаление, вызывают изменение активности мембранных ферментов, что приводит к нарушению липидной структуры клеточных мембран, активации процессов перекисного окисления и формированию оксидативного стресса, который, в свою очередь, становится причиной развития иммунной недостаточности, интоксикации и нарушения почечных функций [1, 2].

Введение

Нарушение нормального функционирования иммунной системы не только определяет более тяжелое течение болезни, но и способствует генерализации воспалительных процессов, развитию осложнений, снижению или отсутствию клинического эффекта от базисной терапии, увеличению летальности [3]. По данным отечественных и зарубежных исследований, до 30% больных, страдающих разными заболеваниями, нуждаются в назначении иммуномодулирующей терапии [4].

В настоящее время становится очевидным, что применение только антибактериальной терапии при вторичном пиело-

нефрите не в состоянии решить проблему эффективного лечения данного заболевания. Необходим комплексный подход, обязательно учитывающий состояние иммунной системы, которая, наряду с другими причинами, во многом определяет течение воспалительного процесса. Иммунодефицитное состояние у больных вторичным пиелонефритом характеризуется снижением уровня иммуноглобулинов, абсолютного числа Т-лимфоцитов, их функциональной активности. Таким образом, особое значение приобретает включение в базисную схему лечения препаратов, которые активизируют иммунную систему пациента, обладают дезинтоксикационным эффектом,

снижают интенсивность процессов перекисидации, стимулируют клеточный и гуморальный иммунитет [5, 6]. Иммунокоррекция является лишь дополнением к базисной терапии, способствует достижению клинической ремиссии и снижению риска осложнений и рецидивов [7]. При выборе иммунокорректоров необходимо принимать во внимание мишени их действия, а также возможные побочные реакции [8]. В литературе встречаются сообщения об эффективности применения различных методов иммунокоррекции при лечении хронического пиелонефрита: аутовакцинация [1], стафилококковый анатоксин [2], гипериммунная антистафилококковая плазма, гамма-гло-

булин [9]. Однако G. Stein [10] показал, что резистентность к почечной инфекции не коррелирует с уровнем антител и развитие заболевания не всегда можно предотвратить путем иммунизации.

Выбирая препарат для коррекции иммунологических нарушений, мы остановились на Полиоксидонии – отечественном препарате с широким спектром фармакологического действия, не имеющем аналогов в мире, разрешенном к применению с 1996 г. (регистрационный номер 96-302/9, ФС 42-3906-00) [5]. Полиоксидоний – высокомолекулярное соединение, которое обладает выраженной иммуностропной активностью и оказывает влияние на неспецифическую резистентность организма, фагоцитоз, гуморальный и клеточный иммунитет [11]. Препарат применяется как иммуномодулятор, детоксикант, антиоксидант и пролонгирующий носитель фармакологически активных соединений [6]. Синтез Полиоксидония проходит через стадию N-окисления гетероцепного третичного полиамина аналогично тому, как происходит N-окисление третичных аминов в растениях и живых организмах. Этот процесс резко снижает токсичность исходных третичных аминов, превращает их в водорастворимые высокополярные соединения, которые способны нейтрализовать и выводить из организма токсичные вещества, в том числе токсины, выделяемые микроорганизмами. Препарат оказывает пролонгированное действие [6, 12].

Материалы и методы

Под нашим наблюдением в основной группе находилось 30 больных с вторичным пиелонефритом на фоне мочекаменной болезни, которым в качестве дополнения к базисной терапии было назначено

10 инъекций Полиоксидония по 6 мг внутримышечно через день. В группу сравнения, сформированную по принципу «пара – копия», было включено 30 больных с вторичным пиелонефритом, которые получали только базисную терапию (антибактериальное лечение, фитотерапия) без включения в схему иммуномодуляторов. Все больные в анализируемых группах имели сходные клинико-лабораторные проявления заболевания, получали однотипную антибактериальную терапию. Эффективность терапии оценивалась на основании клинико-лабораторных данных и результатах изучения динамики показателей иммунитета. Исследования выполнялись после окончания курса лечения. При клинической оценке эффективности проводимой терапии за хороший эффект принимали достижение клинико-лабораторной ремиссии, удовлетворительный – переход активной фазы хронического пиелонефрита в латентную (по классификации Н.А. Лопаткина, 1974 г.). За продолжительность лечения взято время достижения клинико-лабораторного эффекта (нормализация температуры тела, купирование болевого синдрома, снижение показателей СОЭ, уменьшение лейкоцитурии). Содержание основных фракций фосфолипидов и холестерина в цитомембранах эритроцитов определяли методом тонкослойной хроматографии [13], диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и альфа-токоферола – спектрофотометрическими методами [14, 15, 16]. Иммунологический статус больных оценивали с помощью стандартизированных методов обследования иммунной системы человека согласно методическим рекомендациям МЗ РСФСР (1984). Состояние гуморального иммунитета оценивалось по уровню IgA, IgM, IgG,

определяемому методом радиальной иммунодиффузии по Манчини, гемолитической активности системы комплемента, а также по уровню циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) разной молекулярной массы, определяемых с помощью полиэтиленгликоля 3,5%; 5%; 7%. Активность лизоцима в сыворотке крови определяли по методике В.Г. Дорофейчука. Кроме того, были исследованы концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , фактор некроза опухоли (ФНО)) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6) в сыворотке крови методом ИФА с использованием стандартных наборов реагентов ProCon. Функциональное состояние фагоцитарного звена иммунной системы оценивалось по уровню фагоцитарной активности нейтрофилов, значению фагоцитарного числа, результатам спонтанного и стимулированного НСТ-теста. Субпопуляции иммунокомпетентных клеток определяли на проточном цитофлуориметре Epics XL (производитель Beckman Coulter, США) методом иммунофлуоресценции с моноклональными антителами, позволяющими с помощью поверхностных антигенных маркеров определить субпопуляции клеток: CD3+ – зрелые Т-лимфоциты; CD4+ – Т-хелперы/ индукторы; CD8+ – супрессорно-цитотоксические Т-лимфоциты; CD19+ – В-лимфоциты, а также иммунорегуляторный индекс CD4+/CD8+. Перечисленные методики позволили провести многофакторный контроль функций иммунной системы при воспалении.

Полиоксидоний – высокомолекулярное соединение, которое обладает выраженной иммуностропной активностью и оказывает влияние на неспецифическую резистентность организма, фагоцитоз, гумо-

ральный и клеточный иммунитет [11]. Препарат применяется как иммуномодулятор, детоксикант, антиоксидант и пролонгирующий носитель фармакологически активных соединений [6].

Анализ данных проводился с использованием статистических пакетов SPSS (Windows версия 7.5.2) и Statistica (версия 5.7.7). При создании базы данных использовался редактор электронных таблиц Microsoft Excel 2000. Тестирование параметров распределения проводилось с помощью критериев Колмогорова-Смирнова, коэффициента асимметрии и

эксцесса. Для определения статистической значимости различий непрерывных величин, в зависимости от параметров распределения, использовался непарный критерий t Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Непрерывные переменные представлены в виде $M \pm m$ (среднее \pm стандартная ошибка среднего) вне зависимости от использовавшегося критерия. Различия считали достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Анализируя результаты те-

рапии в сравниваемых группах, необходимо отметить, что у пациентов основной группы, которые получали Полиоксидоний, отмечался более выраженный клинический эффект: более быстрое улучшение общего самочувствия (на 2-е сутки), купирование болевого синдрома (на 4-е сутки) и нормализация температуры тела (на 3-и сутки). В группе сравнения, которая получала только базисную терапию, купирование основных клинических проявлений заболевания наблюдалось в более поздние сроки (соответственно на 4, 7, 8-е сутки). В основной группе частота хорошего и удов-

Таблица 1. Иммунологические показатели у больных МКБ, осложненной вторичным пиелонефритом на фоне лечения Полиоксидонием ($M \pm m$)

Показатель	Группа сравнения	Основная группа
ИЛ-1 β , пкг/мл	108,20 \pm 2,59	78,10 \pm 1,58*
ИЛ-4, пкг/мл	185,10 \pm 2,78	160,10 \pm 2,56*
ИЛ-6, пкг/мл	54,20 \pm 1,05	48,10 \pm 1,15*
ФНО, пкг/мл	726,01 \pm 8,86	481,10 \pm 2,88*
IgA, г/л	1,62 \pm 0,05	1,62 \pm 0,07
IgM, г/л	1,52 \pm 0,05	1,51 \pm 0,05
IgG, г/л	11,10 \pm 0,14	11,20 \pm 0,16
CD3+, %	40,10 \pm 1,15	35,50 \pm 1,06*
CD19+, %	14,10 \pm 0,14	14,10 \pm 0,18
CD4+, %	32,10 \pm 0,14	34,10 \pm 0,17*
CD8+, %	16,10 \pm 0,16	14,60 \pm 0,16*
CD4+/CD8+	1,90	2,33
Фаг. активн., %	72,10 \pm 1,05	78,20 \pm 1,06*
Фаг. число, м.т.	4,80 \pm 0,15	4,50 \pm 0,15
Лизоцим., %	34,90 \pm 1,04	36,80 \pm 1,06
НСТ-сп., %	16,40 \pm 0,14	15,20 \pm 0,15
НСТ-ст., %	21,20 \pm 0,15	20,20 \pm 0,11
Индекс НСТ-ст. / НСТ-сп.	1,29	1,32
ЦИК-м 3,5, %	12,20 \pm 0,17	12,80 \pm 0,15
ЦИК-с 5, %	40,10 \pm 1,15	44,60 \pm 0,58
ЦИК-6 7, %	282,00 \pm 4,80	268,00 \pm 2,79
CH50, гем. ед	56,20 \pm 1,15	50,20 \pm 1,05

* $p < 0,05$ – достоверное различие между показателями основной группы и группы сравнения

Таблица 2. Содержание фосфолипидов и холестерина в мембранах эритроцитов и показатели экскреции с мочой продуктов пероксидации и антиоксидантов у больных МКБ, осложненной вторичным пиелонефритом, получавших Полиоксидоний ($M \pm m$, ммоль/л)

Показатель	Группа сравнения	Основная группа
Лизофосфатидилхолин	$0,46 \pm 0,02$	$0,20 \pm 0,02^*$
Фосфатидилсерин	$0,35 \pm 0,02$	$0,30 \pm 0,03^{**}$
Сфингомиелин	$0,62 \pm 0,03$	$0,33 \pm 0,01^*$
Фосфатидилхолин	$0,50 \pm 0,02$	$0,39 \pm 0,02^{**}$
Фосфатидилэтанламин	$0,44 \pm 0,02$	$0,23 \pm 0,02^*$
Общие фосфолипиды	$2,37 \pm 0,11$	$1,45 \pm 0,10$
Свободный холестерин	$0,55 \pm 0,05$	$0,51 \pm 0,04$
Эфиры холестерина	$0,27 \pm 0,03$	$0,32 \pm 0,02$
Общий холестерин	$0,82 \pm 0,08$	$0,83 \pm 0,06$
Коэффициент холестерин/ фосфолипиды	0,34	0,57
Диеновые конъюгаты, мкмоль/л	$2,62 \pm 0,31$	$1,70 \pm 0,30$
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	$3,18 \pm 0,31$	$1,40 \pm 0,22^{**}$
Альфа-токоферол, мкмоль/л	$2,72 \pm 0,55$	$2,50 \pm 0,28$

* $p < 0,001$ – достоверное различие между показателями основной группы и группы сравнения

** $p < 0,05$ – достоверное различие между показателями основной группы и группы сравнения

летворительного эффекта составила 95,3%, а в группе сравнения – 66%.

Для оценки эффективности лечения препаратом Полиоксидоний нами были проведены иммунологические исследования, результаты которых представлены в таблице 1. Как следует из таблицы, в группе больных, получавших Полиоксидоний, отмечалось статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО и титра комплемента. Важнейшим результатом воздействия Полиоксидония на иммунную систему является уменьшение количества Т-супрессоров, повышение хелперно-супрессорного индекса, фагоцитарной активности и индекса НСТ-стимулированного к НСТ-спонтанному, что можно считать, безусловно, благоприятным признаком. Содержание иммуноглобулинов и ЦИК после проведенной терапии существенно не изменилось.

Для оценки эффективности

Полиоксидония как мембраностабилизирующего препарата, обладающего антиоксидантными свойствами, нами проведены специальные биохимические исследования, результаты которых представлены в таблице 2. Как видно из таблицы, у больных основной группы в мембранах эритроцитов значительно уменьшается содержание общего количества фосфолипидов, особенно лизофосфатидилхолина (ЛФХ) ($p < 0,001$), сфингомиелина (СМ) ($p < 0,001$) и фосфатидилэтаноламина (ФЭА) ($p < 0,001$). Необходимо отметить, что у больных, получавших Полиоксидоний, незначительно уменьшалось содержание свободного холестерина по сравнению с контрольной группой, хотя различия не были статистически достоверны (при этом коэффициент холестерин/фосфолипиды у больных основной группы был выше). При анализе содержания продуктов пероксидации и антиоксидантов в мембранах эритроцитов было установлено,

что у больных основной группы пациентов первичных (диеновые конъюгаты, $p < 0,05$) и вторичных продуктов пероксидации (малоновый диальдегид) снижалось, хотя различия были статистически недостоверны. Содержание альфа-токоферола существенно не изменялось.

Обобщая полученные результаты, можно отметить, что в основной группе, которая получала Полиоксидоний, наблюдалось заметное повышение эффективности проводимой терапии по клиническим данным и результатам лабораторных исследований. На основании проведенных специальных биохимических исследований можно заключить, что Полиоксидоний оказывает положительное влияние на структурно-функциональное состояние клеточных мембран. Данный эффект обусловлен, в первую очередь, стабилизацией липидной фазы клеточных мембран, в том числе, возможно, и в почечной ткани. Одновременно Полиоксидоний

уменьшает активность процессов перекисидации, при этом содержание альфа-токоферола остается несколько сниженным.

Полиоксидоний действует на все звенья фагоцитарного процесса: активирует миграцию фагоцитов, усиливает клиренс чужеродных частиц из кровотока, повышает поглотительную и бактерицидную активность фагоцитов [11], что отмечено в наших исследованиях.

Полиоксидоний, включенный в состав комплексной терапии вторичного пиелонефрита на фоне мочекаменной болезни, оказывает позитивное влияние на течение заболевания, обладает не только противовоспалительными, но и иммуномодулирующими свойствами. Препарат уменьшает активность процессов перекисидации, а также способствует восстановлению структурно-функциональных характеристик клеточных мембран у больных МКБ и вторичным пиелонефритом.

Обсуждение результатов

Одним из главных биологических свойств Полиоксидония является его способность стимулировать антиинфекционную резистентность организма, что, вероятно, связано с тем, что он существенно повышает функциональную активность клеток фагоцитарной системы. Установлено, что Полиоксидоний действует на все звенья фагоцитарного процесса: активирует миграцию фагоцитов, усиливает клиренс чужеродных частиц из кровотока, повышает поглотительную и бактерицидную активность фагоцитов [11], что отмечено в наших исследованиях. Таким образом, Полиоксидоний подавляет образование внеклеточных и стимулирует образование внутриклеточных активных форм кислорода, которые вызывают гибель бактерий в клетке.

Ингибирование образования лейкоцитами внеклеточных активных форм кислорода можно считать положительным эффектом этого иммуномодулятора, поскольку избыточное образование кислородных радикалов лежит в основе повреждающего действия активированных нейтрофилов на различные ткани и органы [11].

В настоящее время установлено, что главными регуляторами иммунитета являются растворимые медиаторы-цитокины, продуцируемые как клетками моноцитарно-макрофагальной системы, так и лимфоцитами [12]. Полиоксидоний в определенных дозах обладает способностью стимулировать спонтанный и индуцированный синтез цитокинов, продуцируемых в основном клетками моноцитарно-макрофагальной системы и нейтрофилами: интерлейкина (ИЛ-1 β , ИЛ-6), фактора некроза опухоли (ФНО), альфа-интерферона [11]. Вероятно, повышение продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ФНО лежит в основе способности Полиоксидония усиливать антиинфекционную резистентность макроорганизма, поскольку эти цитокины являются одними из главных активаторов функциональной активности фагоцитарных клеток [17].

Действие Полиоксидония на клеточный иммунитет *in vivo* проявляется его способностью в некоторых дозировках усиливать гиперчувствительность за-

медленного типа к Т-зависимым антигенам [18]. Гиперчувствительность замедленного типа является важным показателем функционального состояния клеточного иммунитета и четко коррелирует со способностью Т-лимфоцитов давать пролиферативный ответ на Т-митогены, а также продуцировать цитокины [18].

Полиоксидоний обладает выраженной способностью стимулировать гуморальный иммунный ответ. В эксперименте, проведенном на животных, при введении совместно с низкими дозами антигена Полиоксидоний усиливает антителообразование в 5–10 раз по сравнению с таковым у животных, получавших только антиген. Таким образом, Полиоксидоний обладает способностью стимулировать все факторы неспецифической и специфической защиты организма от чужеродных агентов антигенной природы. Кроме того, Полиоксидоний оказывает выраженное детоксицирующее, антиоксидантное и мембраностабилизирующее действие. При совместном введении в эксперименте Полиоксидония и сульфата меди происходила 100% нейтрализация действия ядовитого вещества, при этом в контрольной группе 100% животных погибло. Совокупность иммуностимулирующих, детоксицирующих, антиоксидантных и мембраностабилизирующих свойств делает Полиоксидоний незаменимым препаратом в комплексном



лечении и профилактике острых и хронических инфекционных заболеваний бактериальной, грибковой и вирусной этиологии, а также при иммунореабилитации после перенесенных заболеваний самой различной этиологии [11].

Выводы

Клинические наблюдения и результаты специальных биохимических и иммунологических методов исследования позво-

ляют заключить, что Полиоксидоний, включенный в состав комплексной терапии вторичного пиелонефрита на фоне мочекаменной болезни, оказывает позитивное влияние на течение заболевания, обладает не только противовоспалительными, но и иммуномодулирующими свойствами. Препарат уменьшает активность процессов перекисидации, а также способствует восстановлению структурно-функциональных харак-

теристик клеточных мембран у больных МКБ и вторичным пиелонефритом. Побочные эффекты препарата не выявлены, и, следовательно, Полиоксидоний может быть рекомендован к использованию в составе базисной терапии в качестве противовоспалительного, дезинтоксикационного и иммуномодулирующего средства в дозе 6 мг внутримышечно через день, курс лечения – 10 инъекций.

Список литературы

1. Ухаль М.И. Роль иммунологической реакции и неспецифических факторов организма в патогенезе пиелонефрита // Урология и нефрология. 1982. №3. С.65–69.
2. Архипенко Ю.В., Коган В.Е., Козлов Ю.П. Модификация ферментной системы транспорта Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме при перекисном окислении липидов. Молекулярные механизмы изменения активности Ca^{2+} -АТФазы // Биохимия. 1983. Т.48. №3. С.433–441.
3. Петров Р.В. Вклад иммунологии в развитие медико-биологических дисциплин // Иммунология. 1999. №1. С.4–9.
4. Лусс Л.В. Полиоксидоний в общеклинической практике // Аллергия, астма и клиническая иммунология. 2000. №1. С.33–41.
5. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Иванова А.С. и др. Производные поли-1,4-этиленпиперазина, обладающие иммуномодулирующей, противовирусной, антибактериальной активностями. Пат. РФ №2073031. 1997.
6. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Иванова А.С. Химические аспекты создания полиоксидония // Иммунология. 2000. №5. С.19–22.
7. Калугина Г.В., Клушанцева М.С., Аникеева Л.Ф. Некоторые параметры иммунитета при хроническом пиелонефрите у взрослых // Урология и нефрология. 1985. №2. С.6–9.
8. Земсков А.М., Трутнев Б.Д., Буравлева И.В. Коррекция иммуносупрессивного действия антигистаминных препаратов нуклеином натрия // Тез. докл. к X науч. конф. Челябинск, 1990. С. 183.
9. Кобелев А.А., Эберт Д.Я. Применение гамма-глобулина при хроническом пиелонефрите // Сов. медицина. 1980. №1. С.75–78.
10. Stein G., Stelzner A. Measurements of nonspecific humoral immuneparameters in patients with chronic pyelonephritis // Clin. Nephrol. 1981. Vol.15. №4. P.185–193.
11. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В. и др. Полиоксидоний – препарат нового поколения иммуномодуляторов с известной структурой и механизмом действия // Иммунология. 2000. №5. С.24–27.
12. Некрасов А.В. Механизм катионной полимеризации азотсодержащих циклов: Автореф. ... дис. канд. хим. наук. М., 1971. 28 с.
13. Крылов В.И., Петрушина А.Д., Жмуров В.А. и др. Характеристика прооксидантных процессов при хроническом пиелонефрите у детей // Урология и нефрология. 1986. №1. С.22–24.
14. Казеко Н.И. Клиническое значение исследования экскреции с мочой липидов и продуктов их метаболизма у больных метаболическими нефропатиями и вторичным пиелонефритом: Дисс. ... канд. мед. наук. Тюмень, 1990. 137 с.
15. Стальная И.Д., Гаришвиди Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. М., 1977. С.66–68.
16. Мецлер Д. Биохимия. Т.2. М.: Малинина, 1980. С.92–101.
17. Потапнев М.П., Печковский Д.В. Иммунорегуляция антимикробной активности нейтрофилов человека // Иммунология. 1994. №5. С.4–6.
18. Noroski L.M., Shearer W.T. Screening for primary immunodeficiencies in the clinical immunology laboratory // Clin. Immunol. Immunopathol. 1998. Vol.86. P.237–245.

Впервые опубликовано в журнале «ЭФ. Урология», 2/2011, с. 14-20



Недержание мочи у женщин в амбулаторной практике



МГМСУ

Московский государственный
медико-стоматологический
университет имени
А.И. Евдокимова

Гвоздев М.Ю.

Кафедра урологии МГМСУ, г. Москва

Освещены вопросы эпидемиологии, патогенеза, диагностики и различных методов лечения недержания мочи у женщин для специалистов первичного звена здравоохранения. Показана роль врача в решении вопроса о выборе метода лечения на поликлиническом этапе.

Лечение недержания мочи у женщин – одна из актуальных проблем современной урогинекологии. В Российской Федерации недержание мочи встречается у 39% женщин [1]. По нашим данным, более половины из них (57%) отмечают регулярный характер симптомов недержания. С возрастом распространенность недержания мочи увеличивается: с 8,7% у женщин 25–34 лет до 34% в возрасте 55 лет, т. е. становятся в четыре раза чаще [2]. При этом у 45% женщин в постменопаузе наблюдаются различные расстройства мочеиспускания. Однако за медицинской помощью, в частности, в Москве обращаются лишь 1,5% данных пациенток по сравнению с 30–40% женщин в европейских странах.

Именно в такой деликатной сфере значительно возрастает роль врача амбулаторного звена оказания медицинской помощи – участкового врача или врача общей (семейной) практики, вступающего в первый контакт с пациентом. Пациент напрямую обращается к своему участковому врачу, и консультации врачей-специалистов осуществляются только после предварительного

осмотра участковым врачом.

Поскольку именно врач первичного звена медицинской помощи первым встречается с пациентом, в его обязанности входят оценка заболевания, первичная диагностика, понимание принципов лечения, необходимости обращения в специализированный стационар. Все эти принципы работы применимы и к больным, страдающим недержанием мочи.

В клинической практике, как правило, выделяют три вида недержания мочи: стрессовую, ургентную (императивную) и смешанную формы.

Стрессовое недержание мочи характеризуется непроизвольной потерей мочи, связанной с превышением внутрипузырного давления над максимальным уретральным при отсутствии сокращений детрузора. Под «стрессом» подразумеваются любые ситуации, приводящие к повышению внутрибрюшного давления (кашель, чихание, смех, поднятие тяжестей, ходьба, бег и т.п.).

По различным данным, частота встречаемости стрессового недержания мочи или недержания мочи при напряжении составляет 19–55%. Наиболее широко оно

распространено среди пожилых женщин, особенно старше 75 лет (диагностировано примерно у половины пациенток из этой возрастной группы) [3].

Ургентное недержание мочи характеризуется непроизвольной потерей мочи вследствие возникновения императивных (повелительных) позывов к мочеиспусканию. Ургентность, как правило, является результатом непроизвольных сокращений детрузора во время фазы накопления мочи. В данном случае при наличии потери мочи говорят об ургентном недержании. У женщин без неврологической патологии это расстройство мочеиспускания называется идиопатической детрузорной нестабильностью (гиперактивный мочевой пузырь), в случае подтвержденного неврологического расстройства применяется термин «детрузорная гиперрефлексия» (нейрогенный мочевой пузырь). Также к ургентному недержанию мочи могут приводить следующие состояния: инфравезикальная обструкция, например, вследствие выраженной степени тазового пролапса (снижение сократительной способности мочевого пузыря у

пожилых людей), что клинически выражается в виде частых позывов и чувства неполного опорожнения мочевого пузыря; воспаление мочевого пузыря в ряде случаев приводит к «раздражению» детрузора и ургентному недержанию мочи.

Распространенность ургентного недержания мочи у женщин составляет примерно 11–20%. Согласно исследованию Luber et al. (2001) [4], императивное недержание мочи наиболее часто встречается у пожилых пациенток.

Смешанное недержание мочи диагностируется примерно в 30% случаев и обусловлено наличием как стрессового, так и ургентного компонента недержания мочи.

Диагностика недержания мочи начинается со сбора анамнеза и беседы с больной, заполнения дневника мочеиспускания.

Физикальный осмотр включает как общий осмотр, так и осмотр на кресле. Общий осмотр предполагает пальпацию через живот области мочевого пузыря и обязательное неврологическое исследование. При физикальном осмотре широко используются различные тесты и пробы.

Основной является кашлевой тест и проба Вальсальвы, демонстрирующие наличие стрессовой формы инконтиненции. Также должны проводиться лабораторные исследования, в частности общий анализ и бактериологическое исследование мочи, что позволяет исключить инфекцию, наличие микрогематурии, глюкозурии.

Дополнительно необходимо определение объема остаточной мочи (абдоминально с помощью УЗИ) и диагностики возможной патологии (камень мочевого пузыря, наличие дивертикула мочевого пузыря).

В случаях выявления каких-либо отклонений, в частности большого объема остаточной мочи, выраженного тазового

пролапса, а также при рецидиве заболевания после лечения, инконтиненции с сопутствующим болевым синдромом, гематурией, рецидивирующей инфекцией, симптомами нарушения опорожнения мочевого пузыря, наличием в анамнезе операций на тазовом дне, после лучевой терапии, при подозрении на наличие мочевого свища следует применить дополнительные методы исследования, такие как цистоскопия и различные лучевые методы диагностики, включая компьютерную и магнитно-резонансную томографию и др.

Основным вопросом в диагностике является определение той или иной формы недержания мочи. Для решения этой проблемы можно использовать таблицу с вопросами, ответив на которые можно рекомендовать пациентке специфическое лечение [5].

В амбулаторной практике основным вопросом является определение, когда пациентку необходимо направить на лечение в стационар. В этой связи важно понимание основных методов лечения данного заболевания. Лечение недержания мочи может быть консервативным и оперативным. Согласно рекомендациям ICS Guidelines, консервативное лечение является первым этапом лечения всех пациенток с недержанием мочи, особенно с ургентной и смешанной формами инконтиненции. К данному виду лечения относятся: поведенческая терапия, применение упражнений для мышц промежности, терапия, направленная по механизму обратной связи, медикаментозное лечение, электростимуляция мышц тазового дна, изменение образа жизни, применение пессариев и окклюзирующих устройств, лечение сопутствующих заболеваний (хронический бронхит, ожирение). Целью поведенческой терапии является тренировка мочевого пузыря, так называемое «мочеиспуска-

ние по часам» – каждые 2–3 часа, позволяющее сократить количество теряемой мочи, особенно если опорожнять мочевой пузырь перед планируемой физической активностью либо перед повелительным позывом к мочеиспусканию. Субъективное улучшение пациенток в отношении ургентного компонента недержания мочи, по данным исследований, составляет 86%, а объективное – примерно 50% в течение непродолжительного периода наблюдения [6]. Однако недостатком данного метода является появление вновь ургентности и эпизодов учащенного мочеиспускания вследствие уменьшения функциональной емкости мочевого пузыря. В связи с этим данной категории пациенток можно рекомендовать упреждающие сокращения мышц тазового дна перед эпизодами повышения внутрибрюшного давления, как например, кашля или чихания.

В конце 1940-х гг. американским гинекологом А. Кегелем были предложены гимнастические упражнения, направленные в первую очередь на укрепление сфинктеров мочевого пузыря и прямой кишки, также они оказывают действие на мышцы передней брюшной стенки и промежности. Суть данной методики состоит в произвольном сокращении мышц промежности. В связи с тем, что леваторный комплекс состоит из медленно и быстро сокращающихся волокон, то для достижения результатов следует чередовать короткие и длительные произвольные сокращения мышц промежности с максимально возможной силой. Наиболее стандартной схемой является выполнение 10 коротких и длинных сокращений 3–5 раз в день. Наилучшие результаты могут быть получены только при выполнении комплекса упражнений не менее 6 месяцев. Среди пациенток с невыраженным недержанием мочи при напряжении процент поло-



жительных результатов составляет 75–80% [7], а при 10-летнем наблюдении данный процент достигает 66% [8].

Для наилучшего осуществления контроля правильного выполнения упражнений для мышц тазового дна разработан метод биологической обратной связи Biofeedback, принцип которого заключается в получении визуального либо аудиосигнала от специального датчика, введенного во влагалище или в прямую кишку, о состоянии активности мышц тазового дна в определенный момент. При этом пациентка обучается сокращать или расслаблять мышцы тазового дна, таким образом улучшая механизм удержания.

В дополнение к комплексному лечению недержания мочи используют также электростимуляцию мышц тазового дна. Суть метода заключается в не прямой стимуляции поперечно-полосатой мускулатуры тазового дна через ветви полового нерва, что повышает тонус сфинктеров за счет улучшения обменных процессов и кровоснабжения в тканях. Для достижения наилучшего эффекта необходим длительный курс терапии.

Для пожилых пациенток с легкой и средней степенью выраженности недержания мочи при напряжении, с высоким операционным риском и с выраженным пролапсом тазовых органов были разработаны уретральные obturators-пессарии, которые купируют инконтиненцию, обусловленную гипермобильностью уретры.

Медикаментозная терапия недержания мочи может быть направлена, с одной стороны, на подавление сократительной способности детрузора, а с другой – на увеличение резистентности уретры и шейки мочевого пузыря. Медикаментозная терапия гиперактивного мочевого пузыря включает в себя назначение антихолинергических препаратов, клиническими и уро-

динамическими проявлениями которых являются увеличение емкости мочевого пузыря, увеличение объема императивного позыва к мочеиспусканию, снижение амплитуды непроизвольных детрузорных сокращений. В настоящее время наиболее часто используются такие препараты, как Детрузитол (Толтеродин) – селективный антагонист мускариновых рецепторов с высокой клинической эффективностью, а также препарат Дриптан (оксибутина хлорид) – сильный антагонист мускариновых рецепторов с некоторой степенью селективности к М3- и М1-рецепторам, оказывает прямое спазмолитическое и местно-анестезирующее действие на гладкую мускулатуру. Наиболее безопасным следует считать препарат Везикар. Эффективность препарата при применении в дозах 5 мг и 10 мг наблюдается уже в течение первой недели лечения и обычно стабилизируется на протяжении последующих 12 недель лечения. Максимальный эффект Везикара может быть выявлен через 4 недели. Эффективность сохраняется в течение длительного применения (не менее 12 месяцев). Также интерес представляет использование препарата Спазмекс (трспия хлорид) – единственное четвертичное аммониевое соединение (остальные препараты группы М-холинолитиков для лечения ГМП являются третичными соединениями). «Лишняя» четвертая аммониевая связь придает молекуле трспия хлорида положительный заряд. Благодаря этому заряду молекула трспия является гидрофильной (липофобной) и не проходит через гематоэнцефалический барьер. Поэтому Спазмекс (трспий хлорид) не оказывает воздействие на центральную нервную систему и не вызывает побочных явлений с ее стороны (расстройства сна, внимания, сомноленция и пр.). Возможно увеличивать дозу при

слабом результате или его отсутствии. Однако данные препараты противопоказаны пациентам с закрытоугольной формой глаукомы, особенно пожилым, и должны с осторожностью использоваться у больных с инфравезикальной обструкцией.

Установлено, что практически во всех структурах урогенитального тракта имеются эстрогенные рецепторы. В связи с этим назначение местной гормональной терапии, в частности эстрогенов, совершенно необходимо в период климакса или менопаузы. Механизм действия эстрогенов на структуры урогенитального тракта заключается в улучшении кровоснабжения всех слоев уретры, восстановлении ее мышечного тонуса, нормализации сократительной способности детрузора, увеличении адreno-рецепторов, что повышает способность мочевого пузыря отвечать на эндогенную адренергическую стимуляцию. Наиболее изученным препаратом в нашей стране является Овестин, его предпочтительно использовать в виде влагалищного крема несколько раз в неделю до облегчения симптомов. Следует помнить о стандартных противопоказаниях к заместительной гормональной терапии.

Также возможно назначение α-адренергических препаратов, воздействующих на шейку мочевого пузыря и проксимальную уретру, повышая их сократительную способность, как например, Эфедрин. Эти препараты должны назначаться с осторожностью больным с гипертензией, сердечно-сосудистой патологией.

Возможно применение ингибиторов обратного захвата серотонина, таких как, например, Дулоксетин или Симбалта. Данный вид лечения наиболее применим для улучшения состояния больных с гиперактивностью мочевого пузыря с компонентом сфинктерной недостаточности недержания мочи. Однако кли-



Симптомы	Гиперактивный мочевой пузырь	Недержание мочи при напряжении
Частые позывы – более 8 раз в сутки	Да	Нет
Императивные позывы	Да	Нет
Неоднократные прерывания ночного сна, вызванные позывами к мочеиспусканию	Обычно	Редко
Способность вовремя добраться до туалета после позыва	Нет	Да
Количество мочи при каждом эпизоде недержания	Большое	Незначительное
Недержание мочи, возникающее при кашле, смехе, физической нагрузке	Нет	Да

ническая эффективность препаратов мала [9], а Дулоксетин допущен к лечению стрессового недержания мочи только в странах Европы [10].

В случаях резистентности терапии гиперактивного мочевого пузыря возможно внутривезикулярное введение ботулотоксина-A (Ботокс) 200 единиц в 20–30 точек, за исключением треугольника Льебо, что вызывает временный «паралич» детрузора не менее 6–9 месяцев, далее требуется повторная инъекция. Однако, по данным исследований, только в 68% случаев отмечается улучшение клинической картины заболевания [11].

Конец XX столетия ознаменован зримым прогрессом в хирургическом лечении недержания мочи. Это произошло во многом благодаря появлению новых теорий, объясняющих механизм удержания мочи у женщин. Так, в 1993 г. австралийским ученым Petros и шведским ученым Ulmsten была разработана и представлена интегральная теория удержания мочи [12], а через год после этого была дополнена теорией «гаммака», разработанной DeLancey [13].

Новый взгляд на патогенез недержания мочи позволил обосновать новые методы оперативного лечения. В 1996 г. Ulmsten [14] предложил применение свободной синтетической петли, устанавливаемой позадилоном доступом в области средней части

уретры – операция TVT. В 2001 г. Delorme [15] представил технику проведения синтетической петли через запирающее отверстие (TOT, или метод «снаружи внутрь»), которая позволила обойти позадилоное пространство и избежать характерных осложнений, присущих этому доступу. В 2003 г. De Leval описал модификацию трансобтураторного доступа, при котором в ходе операции петля проводится со стороны влагалищного разреза к внутренней поверхности бедра – «изнутри наружу» через запирающие отверстия и стала известной как TVT-O [16].

Наименее инвазивной на сегодняшний день является операция с использованием так называемых мини-слингов, установка которых требует лишь одного разреза передней стенки влагалища. Данный вид операций может выполняться под местной анестезией, что особенно важно для соматически осложненных пожилых пациенток.

Одной из приоритетных задач работы кафедры урологии МГМСУ является изучение проблем недержания мочи. В настоящее время накоплен опыт лечения более двух тысяч больных, перенесших различные операции с использованием свободной синтетической петли. Хирургическое лечение данного недуга позволяет достичь положительного эффекта более чем в 90% случаев [17].

Таким образом, основным методом лечения недержания мочи при напряжении является хирургическая методика имплантации синтетической петли. Эта малоинвазивная операция, не имеющая серьезных противопоказаний, с низким уровнем осложнений, позволяет помочь большинству пациенток.

В настоящий момент проблема диагностики и лечения недержания мочи актуальна как никогда в связи с постепенным увеличением количества пациенток, страдающих данной патологией, привлечением общественного внимания к вопросам улучшения качества жизни женщин. В этой связи возрастает ответственность не только урологов, но и врачей первичного звена (поликлиники, консультативно-диагностические центры, амбулатории, медицинские пункты и т.п.), которые должны обладать таким же уровнем знаний, как и врачи стационара, а зачастую быть и более осведомленными в смежных областях. Только глубокое знание специфики данного заболевания позволит уберечь пациенток от ненужной госпитализации, выполнения чрезмерных лечебно-диагностических мероприятий со стороны врачей-специалистов, а последних – от больных, которые в действительности в специализированной помощи не нуждаются.

Список использованной литературы см. на сайте <http://logospress.ru/zvrach>

Впервые опубликовано в журнале «Земский Врач», 4(15) /2012, с. 7-10



Оптимизация лечения пиелонефрита у беременных



Тургунова Л.Г., Умбеталина Н.С., Бачева И.В., Башева Т.А.
Карагандинский государственный медицинский университет, г. Караганда

Изучена клиническая эффективность Канефрона® Н в комплексной терапии пиелонефрита у 35 беременных (18 – основная группа, 17 – контрольная группа). До и в конце лечения проведено исследование клинико-лабораторных показателей, УЗИ почек, бактериологическое исследование мочи. Установлено, что применение Канефрона® Н в сочетании с антибактериальной терапией у беременных с пиелонефритом сопровождается более выраженным уменьшением частоты клинических признаков и достоверным снижением лейкоцитов в моче по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). В обеих группах достигнута достоверная эрадикация возбудителя: в основной группе – у 78,6%, в контрольной – у 61,5% пациентов. Канефрон® Н характеризуется хорошей переносимостью, безопасностью и может быть рекомендован в составе комплексной терапии пиелонефрита у беременных.

Актуальность

Несмотря на большое число исследований, посвященных пиелонефриту, вопросы этиологии, диагностики и лечения данного заболевания у беременных продолжают оставаться в центре внимания клинической медицины. По данным разных авторов, инфекционно-воспалительные заболевания мочевыводящих путей, в том числе пиелонефрит, встречаются у 10–33,8% беременных и имеют тенденцию к постоянному повышению [1, 2]. Частота данной патологии в последнее десятилетие возросла в 3,6 раза и заняла второе место после анемии в структуре экстрагенитальных заболеваний беременных [3]. Пиелонефрит является одной из наиболее распространенных причин госпитализаций беременных, ассоциированных с инфекцией [4]. Несмотря на благоприятные исходы у большинства пациенток, беременные женщины с пиелонефритом подвержены риску раз-

вития преждевременных родов, плацентарной недостаточности, внутриутробной гипоксии плода, гестоза, сепсиса [5]. Самопроизвольное прерывание беременности во II триместре происходит у каждой 10-й женщины, преждевременными родами беременность завершается в 17% случаях; у пациенток с вторичным хроническим пиелонефритом, возникшим на фоне другой сопутствующей урологической патологии, гестоз развивается в 64% случаев [6]; послеродовые воспалительные осложнения выявляются у 22–33% родильниц с пиелонефритом [7].

Антибактериальная терапия, проводимая даже с учетом микробиологической чувствительности не всегда имеет адекватный ответ с полным купированием клинико-лабораторных признаков. Частые рецидивы инфекции мочевых путей, риск развития антибиотокорезистентности, потенциально повреждающее влияние антибактериальных препаратов на плод

стали основанием для применения в качестве профилактической и поддерживающей терапии препаратов растительного происхождения. В этой связи внимание многих исследователей привлек препарат Канефрон® Н. Одной из существенных характеристик этого препарата, принципиально отличающей его от других препаратов растительного происхождения, является тщательно выверенная и строго регламентированная активность действующих веществ в единице продукта, полученная в результате использования технологии фитониринга (phytoneering; от phyto – растение и engineering – инженерия, разработка, технология). Особое значение имеет отсутствие тератогенного, эмбриотоксического действия препарата, свидетельствующее о том, что препарат может применяться по показаниям на любых сроках беременности. Психософическое развитие детей в возрасте 6 месяцев–3,5 лет, матери которых получали Канефрон® Н в

период беременности, также подтвердило его безопасность [8]. В этой связи представляет интерес изучение эффективности Канефрона® Н при лечении пиелонефрита у беременных.

Цель

Изучение динамики клинико-лабораторных показателей и микробиологического исследования мочи у беременных с пиелонефритом, получавших в составе комплексной терапии Канефрон® Н.

Материалы и методы

Материалом для исследования были 35 беременных женщин с разными сроками гестации в возрасте от 17 до 44 лет (средний возраст $24,9 \pm 5,9$ лет) с диагностированным хроническим пиелонефритом. Длительность заболевания колебалась от 1 года до 30 лет. У 40% женщин отмечалось рецидивирующее течение заболевания. 62,9% женщин были с первой беременностью; у 17,1% имели 4 и более беременности. Срок беременности составил $22,7 \pm 6,64$ недели. Все пациентки методом рандомизации были разделены на 2 группы: контрольная группа (17 пациенток), получавшая стандартную терапию (антибактериальную, дезинтоксикационную) и основная группа (18 пациенток), которая дополнительно к стандартной терапии получала Канефрон® Н по 2 таблетки 3 раза в день. До лечения и через 2 недели после лечения оценивались клинико-лабораторные показатели, включая бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности к антибиотикам. Идентификация микроорганизмов в моче после их роста на средах производилась с помощью времяпролетного масс-спектрометра (MALDI-TOF, Microflex Biotyper). Чувствительность выделенных штаммов определялась с помощью дисков с антибактериальными препаратами. Ультразвуковое исследование почек проводилось на ультразвуковом сканере марки SonoAce 8000EX (Medison)

с использованием конвексного датчика с частотой 5,0 МГц по общепринятой методике. Оценку достоверности числовых различий между средними величинами проводили с помощью непараметрических критериев Wilcoxon, Mann-Whitney (U).

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали, что в клинической картине заболевания преобладали жалобы на общую слабость, утомляемость (100%), боли в области почек (91,4%), учащенное мочеиспускание (88,6%), никтурию (77,1%). Повышение температуры выше 37°C , боли при мочеиспускании отмечались у 40% беременных, появление пастозности лица – у 25,7%, синдром артериальной гипертензии – у 8,5% обследованных. Наиболее частыми изменениями в моче были лейкоцитурия – у 62,9% в общем анализе мочи и у 80% – в пробе по Нечипоренко; эритроцитурия и протеинурия – у 54,3% беременных. Обращает внимание наличие анемического синдрома (у 57,1% женщин), являющегося как фактором, предрасполагающим к развитию инфекций, так и проявлением пиелонефрита. Корреляционный анализ показал наличие немногочисленных достоверных связей между лабораторными и клиническими показателями. Наиболее существенные связи обнаружены между повышением температуры и содержанием лейкоцитов в сред-

ней порции мочи и общем анализе мочи ($r=0,62$; $r=0,42$; $p<0,05$). Уровень лейкоцитов крови имел положительную связь с наличием лейкоцитов в моче ($r=0,50$; $p<0,05$) и обратную – с относительной плотностью мочи ($r=0,45$; $p<0,05$). Такие симптомы, как общая слабость, боли в области почек, учащенное мочеиспускание, пастозность лица не имели достоверных связей с лабораторными показателями. Представленные данные подтверждают трудности диагностики пиелонефрита у беременных, связанные с отсутствием четких критериев заболевания, неспецифичностью симптомов, кратковременностью лабораторных изменений.

Ультразвуковое исследование почек показало, что наиболее частыми изменениями были гидрокаликоз (45,7%) и пиелюэктазия почек (48,6%). Деформация чашечно-лоханочной системы отмечена у 28,6% обследованных, асимметрия размеров почек – у 8,6% и у 1 (2,9%) пациентки выявлены признаки удвоения левой почки. Появление на УЗИ гидрокаликоза и пиелюэктазии почек может быть обусловлено как наличием беременности, так и активностью воспалительной реакции при пиелонефрите.

При бактериологическом исследовании мочи получен рост микрофлоры у 88,6%, при этом у 5,7% было отмечено наличие микробных ассоциаций, у 11,4% – опре-

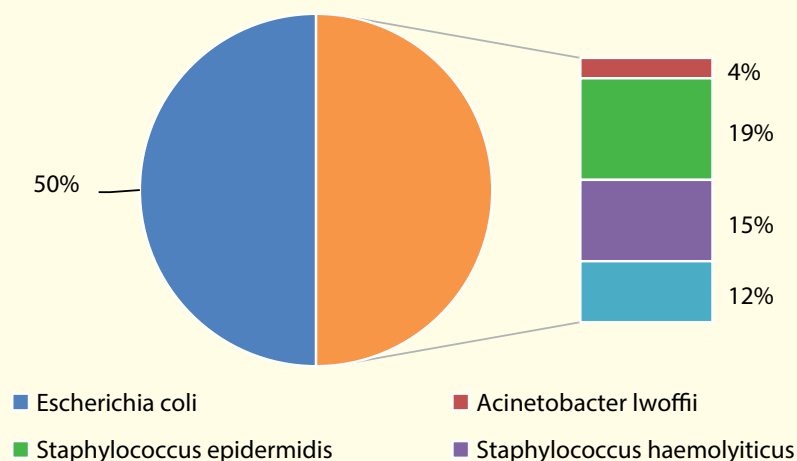


Рисунок 1. Структура возбудителей пиелонефрита у беременных



делялся рост *Candida albicans*. У всех пациентов с обнаружением дрожжей рода Кандида были указания в анамнезе на предшествующую антибактериальную терапию. Наиболее частым возбудителем пиелонефрита была *Escherichia coli* (рис. 1), на втором месте – аэробные факультативные грамположительные кокки, среди которых преобладали *Staphylococcus epidermidis*. Относительно большая доля коагулазонегативных стафилококков не исключает возможности контаминации мочи при сборе материала; с другой стороны, только у 1 пациентки количество микробных тел составило 104 в 1 мл мочи, у остальных – 105–106.

Исследование чувствительности бактерий к антибиотикам показало небольшой выбор антибактериальных препаратов для лечения пиелонефрита у беременных. Так, *E.coli* имела 100% чувствительность к карбапенемам,

аминогликозидам, налидиксовой кислоте, триметоприму, которые по классификации FDA (США) относятся к категории С и к фторхинолонам (категория D). Применение данных лекарственных препаратов у беременных ограничено ситуациями, когда потенциальная польза может превалировать над риском их неблагоприятного действия на плод.

Среди препаратов группы В высокая чувствительность отмечена у цефалоспоринов III, IV поколения и левомицетина, известного своим токсичным действием на гемопоэз. К ампициллину отмечена чувствительность *E.coli* 60%, к амоксициллин/клавулату – 72,7%, азитромицину – 75%.

Анализ динамики клинико-лабораторных показателей в процессе лечения показал улучшение в обеих группах беременных в виде уменьшения боли в области почек, боли при мочеиспускании, отеков на лице; существенное

значение имело снижение температуры и никтурии. В обеих группах зарегистрировано уменьшение лейкоцитурии, имеющее достоверный характер в основной группе.

На фоне проводимого лечения в обеих группах имелась положительная динамика в виде отсутствия нарастания гидрокаликоза и пиелозктазии, за исключением одной пациентки контрольной группы. У данной беременной в сроке 21 недели было зафиксировано нарастание гидрокаликоза и гидронефроза правой почки. Несмотря на установление мочевого катетера, беременность закончилась выкидышем на сроке 23 недель.

Лечебные свойства Канефрона® Н основаны на сочетанном воздействии листьев розмарина (*Folia Rosmarini*), травы золототысячника (*Herba Centaurii*) и корня любистка (*Radix Levistici*); каждый из них содержит активные компоненты с доказанными в экс-

Таблица 1. Частота (%) клинических признаков заболевания в основной и контрольной группах до и после лечения

Признаки	Контрольная (n=17)		Основная (n=18)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
	% (абс.)	% (абс.)	% (абс.)	% (абс.)
Повышение температуры	41,2 (7)	0*	38,9 (7)	0*
Боли в области почек	94,1 (16)	58,8 (10)	94,4 (17)	44,4 (8)
Боли при мочеиспускании	39,4 (5)	23,5 (4)	27,8 (5)	0
Никтурия	52,9 (9)	5,88 (1)*	100 (18)	0**
Отеки на лице	29,4 (5)	0	27,8 (5)	0
Нб, г/л	105,4±17,6	102,7±11,7	112,8±18,1	108,9±19,3
СОЭ, мм/ч	25,1±14,3	27,2±15,4	28,3±15,9	21,1±12,3
Лейкоциты крови, 10 ⁹ /л	8,68±4,29	7,13±2,49	8,46±3,87	6,20±1,88
Лейкоцитурия (ОАМ)	76,5 (13)	23,5 (4)	50 (9)	5,56 (1)*
Лейкоцитурия (пр. Нечипоренко)	52,9 (9)	41,1 (7)	100 (18)	5,56 (1)*#

*p<0,05; **p<0,01 – достоверность различий показателей до и после лечения;

#p<0,05 – достоверность различий показателей основной и контрольной групп

перименте лечебными свойствами. Так, листья розмарина (эссенциальные масла, полифенольные соединения, флавоноиды) и трава золототысячника (растительные горечи, фенольные кислоты, тритерпеноиды) оказывают противовоспалительный, антиоксидантный, нефропротекторный и диуретический эффект, экстракт корня любистка (омега-3- и омега-6-полиненасыщенные жирные кислоты, полиацетиленовые и сесквитерпеновые соединения) – выраженный мочегонный и спазмолитический эффекты. Благодаря указанным свойствам препарат эффективен для профилактики и лечения гестоза у беременных с заболеваниями мочевыделительной системы, снижает концентрацию креатинина у беременных при нарушении функции почек [9]. Особую значимость имеет наличие противомикробной активности у фенольных дитерпенов, содержащихся в экстракте листьев розмарина, секоиридоидных гликозидов тра-

вы золототысячника, экстракта корня любистка в отношении широкого спектра патогенных микроорганизмов [10, 11]. Некоторые активные компоненты корня любистка (фалькариндиол, жирные кислоты) ингибируют процесс выведения антибиотиков из клетки грамотрицательных бактерий и тем самым снижают лекарственную устойчивость патогенных микроорганизмов, повышают чувствительность к антибиотикам [12].

Проведение терапии в обеих группах сопровождалось достоверным исчезновением бактериурии: в контрольной – у 61,5% пациентов, в основной – у 78,6%. Переносимость терапии была хорошей, случаев побочных осложнений не отмечалось. Полученные данные подтверждают сведения других авторов [13] об эффективности применения Канефрона® Н у беременных.

Таким образом, применение препарата растительного происхождения Канефрон® Н в те-

рапии пиелонефрита у беременных характеризуется хорошей переносимостью и комплексным воздействием, усиливающим положительные эффекты антибактериальной терапии.

Выводы

Применение Канефрона® Н в сочетании с антибактериальной терапией у беременных с хроническим пиелонефритом сопровождается более выраженным уменьшением выраженности клинических признаков и достоверным снижением лейкоцитов в моче по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

В обеих группах беременных достигнута достоверная эрадикация возбудителя после одного курса лечения: в основной группе – у 78,6%, в контрольной – у 61,5% пациентов.

Канефрон® Н характеризуется хорошей переносимостью, безопасностью и может быть рекомендован в составе комплексной терапии пиелонефрита у беременных.

Список литературы

1. Гайсин И.Р. Артериальная гипертензия у беременных – новый кардиоренальный континуум // И.Р.Гайсин // Терапевтический архив. – 2012. – №1. – С.48–53.
2. Синякова Л.А. Инфекции мочевых путей у беременных. Современные подходы к лечению // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2008. – №1. – С.11–13.
3. Стрюк Р.И. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – №9(6). Приложение 2. – С.4–6.
4. Bacak S.J. Pregnancy associated hospitalizations in the United States, 1999–2000 /S.J. Bacak, W.M. Callaghan, P.M. Dietz, C. Crouse//Am. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol.192. – P.592–597.
5. Galvagno S.M. Sepsis and acute renal failure in pregnancy/S.M. Galvagno, W. Camann //Anesth. Analg. – 2009. – Vol.108. – P.572–575.
6. Жатканбаева Г.Ж. Профилактика преждевременных родов при гестационном пиелонефрите: автореф. дисс. к.м.н. – Алматы, 2010. – 24 с.
7. Сидорова И.С. Прогнозирование исходов беременности и родов при остром гестационном пиелонефрите //Акушерство и гинекология. – 2009. – №4. – С.37–40.
8. Медведь В.И. Безопасность Канефрона® Н во время беременности: от клинического опыта к доказательствам //Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2009. – №3(20). – С.2–5.
9. Кравченко Н.Ф. Использование препарата Канефрон® Н для профилактики и лечения гестоза при патологии мочевыделительной системы //Репродуктивное здоровье женщины. – 2008. – №1(35). – С.48–51.
10. Shafaghat A. Chemical constituents, antimicrobial and antioxidant activity of the hexane extract from root and seed of *Levisticum persicum* Freyn and Bornm //J. Med. Plants Res. – 2011. – Vol.5(20). – P.5127–5131.
11. Pintore G., Marchetti M., Chessa M. et al. Rosmarinus officinalis L.: chemical modifications of the essential oil and evaluation of antioxidant and antimicrobial activity //Nat. Prod. Commun. – 2009. – Vol.4(12). – P.1685–1690.
12. Garvey M.I. Medicinal plant extracts with efflux inhibitory activity against Gram-negative bacteria //Int. J. Antimicrob. Agents. – 2011. – Vol.37(2). – P.145–151.
13. Фофанова И.Ю. Особенности инфекционных процессов мочевыводящих путей в акушерско-гинекологической практике //Гинекология. – 2011. – №2(13). – С.27–30.

Беспокоят почки или мочевого пузыря?

Канефрон® Н

- Уменьшает спазм и воспаление
- Предотвращает образование камней в почках
- Обладает диуретическим и антибактериальным эффектом



Для лечения и профилактики болезней почек и мочевыводящих путей!

Возраст	Капли для приёма внутри 100 мл	Таблетки, покрытые оболочкой № 60
Детям от 1 года до 6 лет	10-15 капель	-
Детям старше 6-ти лет	25 капель	1 таблетка
Взрослым	50 капель	2 таблетки
Способ применения	3 раза в день	

СОСТАВ: Золототысячника трава, Любисток лекарственного корня, Розмарина листья. **ФОРМЫ ВЫПУСКА:** таблетки №60; капли 100мл. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** обладает диуретическим, спазмолитическим, противовоспалительным, антибактериальным и стимулирующим кровообращение действием. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** острый и хронический цистит, пиелонефрит (в качестве дополнительного средства лечения), профилактика образования мочевых камней, после операционного удаления мочевых камней. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** взрослым: по 2 таблетки (или по 50 капель) 3 раза в день; детям старше 6 лет: по 1 таблетке (или по 25 капель) 3 раза в день; детям от 1 года до 6 лет: по 10-15 капель 3 раза в день. После ослабления остроты заболевания следует продолжить лечение в течение 2 – 4 недель. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** (возможны) аллергические реакции на компоненты препарата (сыпь, зуд); желудочно-кишечные расстройства (рвота, диарея). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата, язва желудка и двенадцатиперстной кишки в острый период, детский возраст до 1 года (капли); детский возраст до 6 лет (таблетки). **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Беременность и лактация: во время беременности и кормления грудью применение препарата возможно лишь в том случае, когда предполагаемая польза для матери и ребенка превышает потенциальный риск для матери и ребенка. Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами: не влияет. Применение у больных сахарным диабетом: одна таблетка, содержит приблизительно 0,020 хлебных единиц (ХЕ). **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** без рецепта. **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** Бионорика СЕ, Германия.

РЕГИСТРАЦИОННЫЕ УДОСТОВЕРЕНИЯ: Таблетки, покрытые оболочкой №60 №РК-ЛС-5-№020040 от 26.07.2013; Капли для приема внутри 100 мл №РК-ЛС-5-№020016 от 16.07.2013.

РАЗРЕШЕНИЕ НА РЕКЛАМУ: №4469 от 20.11.2013 г. Перед применением внимательно прочитайте инструкцию. Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара): Представительство «Бионорика СЕ», Казахстан|050060, Алматы, ул. Жарокова, 331|Тел./Факс: +7(727)250 93 99|e-mail: marketing@bionorica.kz

Мочевой синдром: диагностический поиск



Архипов Е.В., Сигитова О.Н.

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава
РФ, г. Казань

Мочевой синдром (МС) в широком понимании включает в себя все изменения мочи, в более узком (изолированный МС) – изолированные изменения осадка мочи: эритроцитурия/гематурия, лейкоцитурия/пиурия, протеинурия, цилиндрuria, кристаллурия, бактериурия. МС может сочетаться с артериальной гипертензией (АГ), тубулярными дисфункциями, нефролитиазом, обструкцией мочевых путей, инфекцией мочевых путей (ИМП), острой (ОПН) и хронической почечной недостаточностью (ХПН).

Наиболее частыми причинами изолированного МС могут быть гломерулонефрит (ГН), диабетическая нефропатия (ДН), подагрическая нефропатия, туберкулез мочевыводящей системы, амилоидоз почек, пиелонефрит и мочекаменная болезнь (МКБ).

Механизм развития

Лейкоцитурия нейтрофильная обусловлена миграцией лейкоцитов в очаг инфекции, *лимфоцитарная* – имеет иммунный генез (первичный ГН, трансплантат почки, вторичные нефропатии при системных заболеваниях соединительной ткани и васкулитах).

Эритроцитурия является следствием нарушений:

- целостности сосудистой стенки при инфекционных (ИМП, ГЛПС, инфекционный эндокардит), иммунных (ГН, геморрагический васкулит, васкулиты при системных заболеваниях соединительной ткани) и токсических повреждениях;
- свертываемости крови (гемофилия, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, терапия антикоагу-

лянтами) либо повышенной проницаемости базальных мембран клубочков и канальцев (узелковый периартериит, волчаночный нефрит);

- сосудистой стенки (рак, травма почки, МКБ, туберкулез, некротический папиллит, гидронефроз, варикозное расширение вен, разрыв кист, форникальное кровотечение).

Протеинурия (ПУ) – выделение с мочой белка более 50 мг/сут. у взрослых, это самый частый признак поражения почек; имеет либо клубочковое происхождение (ГН, гипертоническая нефропатия, ДН, амилоидоз почек), либо канальцевое (интерстициальные нефропатии, пиелонефрит, поликистоз почек, подагрическая нефропатия и др.), либо смешанное (ГН с тубулоинтерстициальным компонентом).

Бактериурия (БУ) обусловлена попаданием микробов в мочу чаще восходящим путем и реже гематогенным путем из отдаленных очагов инфекции.

Кристаллурия – выпадение солей в осадок при канальцевых

дисфункциях, характеризующихся избыточным подкислением или ощелачиванием мочи, или при экстраренальных заболеваниях.

Клинические проявления часто отсутствуют и изменения в моче выявляются случайно. Целе направленное исследование мочи при МС следует проводить у лиц, имеющих хронические заболевания, при которых возможно вторичное вовлечение почек, и у лиц, обратившихся с целью профилактического осмотра.

При сочетании МС с АГ, отеками, тубулоинтерстициальными изменениями, ОПН, ХПН выявляются клинические проявления данных синдромов:

- при АГ – головная боль, одышка, гипертрофия левого желудочка, ангиоретинопатия;
- при тубулоинтерстициальных изменениях – полиурия, никтурия, слабость, гипостенурия, ощелачивание мочи, почечно-канальцевый ацидоз;
- при ОПН – олигурия, боли в пояснице, отеки, увеличение размеров почек и снижение их экзогенности, снижение

функции почек;

- при ХПН – полиурия, жажда, зуд, АГ, сухость и бледность кожи, анемия, изостенурия, уменьшение размеров почек и повышение их экзогенности.

ПУ клинически не проявляется, массивная (нефротическая) сопровождается развитием отеков. В анамнезе функциональной ПУ можно отметить указания на физическую нагрузку, лихорадку, стресс, переохлаждение; при физикальном обследовании – ожирение или лордоз. ПУ патогномична для ГН: увеличивается при обострении и уменьшается в ремиссию, свидетельствуя об эффективности иммуносупрессивной терапии. Нарастает постепенно при прогрессировании неиммунных заболеваний почек (амилоидоз, ДН, миеломная нефропатия).

При выявлении *гематурии* необходимо выяснить:

- условия возникновения;
- степень, характер и длительность гематурии: *инициальная гематурия* – источник в уретре (воспаление, инородное тело, опухоль, ожог и др.); *терминальная* – в шейке мочевого пузыря, простате или мочевом пузыре (острый цистит, простатит, камни и опухоли); *тотальная* – в почке, мочеточнике или мочевом пузыре (пиелонефрит, нефроптоз, камни, туберкулез почки, опухоли, геморрагический цистит, гиперплазия предстательной железы, некроз почечных сосочков и др.);
- наличие в моче сгустков крови, их форма: *червеобразная форма* – формирование сгустков происходит в мочеточнике (иногда червеобразные сгустки выделяются при поликистозной деформации и камнях в почках, в последнем случае им предшествует почечная колика); *бесформенные сгустки* – кровотечение из мочевого пузыря;
- наличие болей: боли в поясничной области без/с ир-

радиацией по ходу мочевых путей (при нарушении пассажа мочи) – мочекаменная болезнь, сгустки крови; *безболевая гематурия*, в том числе с последующим развитием почечной колики, – опухоль почки или верхних мочевых путей;

- наличие или отсутствие дизурических явлений;
- наличие травмы почек, мочевого пузыря, уретры;
- уточнить наличие заболеваний, которые могут быть причиной гематурии.

При *опухоли почки* гематурия может быть первым и длительное время единственным симптомом заболевания, как правило, безболезненная, но при профузном кровотечении с образованием сгустков возникают тупые, реже коликообразные боли в поясничной области. При *опухолях мочевого пузыря* гематурия носит профузный характер без образования сгустков, безболезненная. При *туберкулезе почек* в самых ранних стадиях процесса наблюдается тотальная гематурия. При *доброкачественной гиперплазии простаты* гематурия возникает без видимой причины, либо при катетеризации мочевого пузыря вследствие нарушения целостности уретры. При *остром цистите и простатите* терминальная гематурия отмечается на фоне выраженной дизурии. При *МКБ* гематурия развивается вслед за приступом почечной колики, струя мочи может внезапно прерываться во время мочеиспускания. Появление гематурии одновременно с повышением АД и отеками свидетельствует об остром или обострении хронического ГН.

При общих (системных) заболеваниях отмечаются повышение температуры, поражение кожи, костно-суставной системы, внутренних органов, повышение АД.

Диагностический поиск Лабораторная диагностика

При впервые выявленном МС или отдельных симптомах (лейкоцитурия, эритроцитурия, ПУ, БУ),

прежде всего, следует исключить экстраренальное его происхождение (патологические примеси с кожи и слизистых наружных половых органов, из кишечника, гениталий). Далее следует уточнить источник патологических изменений в моче по локализации с проведением трех- или двухстаканной (у женщин) пробы: верхние мочевые пути (почки, чашечно-лоханочная система – патологический осадок во всех трех порциях мочи), нижние (мочевой пузырь, уретра – первая порция мочи), мужские половые органы (предстательная железа – изменения, главным образом, в третьей порции мочи).

В пользу заболеваний почек, в отличие от заболеваний нижних мочевых путей и мужских половых органов, свидетельствуют почечные функциональные нарушения (поли- или олигоанурия; гипо-, гипер- или изостенурия; изменения рН мочи) и наличие экстраренальных проявлений (отеки, анемия, повышение АД, гипертрофия левого желудочка, ангиоретинопатия).

Обнаруживаемые в моче эритроциты могут быть *измененными (свежими)* и *неизменными*. Лучше детализировать морфологию эритроцитов и их фрагментов в осадке мочи позволяет фазово-контрастная микроскопия: выявление в моче более 80% структурно измененных (дисморфных) эритроцитов с неравномерной разорванной мембраной указывает на гломерулярный генез гематурии (ГН, ДН). При изолированной эритроцитурii нередко показана нефробиопсия, так как она может быть первым проявлением разных заболеваний почек (рис. 1). Во всех случаях макрогематурии, за исключением воспалительных заболеваний (острый цистит, уретрит, простатит), проводится цистоскопия для определения характера и источника кровотечения.

Эритроцитурия в сочетании с асептической лейкоцитурией и минимальной ПУ при неблагоприятном эпиданамнезе, перенесенном туберкулезе органов дыхания



Рисунок 1. Алгоритм диагностики при изолированной гематурии (Jacobson H. et al., 1995)

требуется исключения *туберкулеза мочевых путей*. При МС с эритроцитурией и ПУ, эпизодах выделения темной мочи и наличии симптомов системных заболеваний соединительной ткани необходимо исключить *системную красную волчанку, узелковый периартериит, геморрагический васкулит, септический эндокардит*. При эритроцитурии в сочетании со снижением диуреза, геморрагическими высыпаниями на коже и слизистых, наличии в анамнезе контакта с мышами-полевками и фебрильной лихорадки до снижения диуреза и появления изменений в моче следует исключить *ГЛПС*.

При обнаружении *лейкоцитурии* необходимо выяснить ее источник (нижние мочевые пути или верхние – почки) и генез (инфекционная или асептическая). Об инфекционном происхождении лейкоцитов из почки свидетельствует одновременное выявление при микроскопии мочи бактериурии, лейкоцитарных и зернистых

цилиндров. Оценка любой лейкоцитурии как инфекционной может повлечь за собой ошибки в диагностике и необоснованное назначение антибактериальных средств.

Инфекционная лейкоцитурия характерна для ИМП, однако при обструкции мочевыводящих путей может отсутствовать. Для разграничения инфекционной и асептической лейкоцитурии имеет значение бактериологическое исследование мочи. Выявление БУ более 1×10^5 в 1 мл мочи указывает на инфекционный генез лейкоцитурии. Тем не менее посев мочи при ИМП в 20–30% случаев может быть отрицательным (интермиттирующий характер БУ, наличие протопластов и L-форм бактерий).

Лейкоцитурия с бактериурией, минимальной/умеренной ПУ в сочетании с дизурией, болями в пояснице или в надлобковой области, лихорадкой, потливостью, слабостью, а также с рецидивами ИМП в анамнезе может говорить как о *неспецифической*, так и *специфической ИМП*.

При обнаружении ПУ необходимо уточнить ее характер (функциональная или органическая), степень (суточная потеря белка с мочой) и источник (клубочковая или канальцевая) (рис. 2). Для разграничения *функциональной* (не более 50 мг/сут.; у беременных – не более 200 мг/сут.) и *органической* ПУ проводятся тесты с физической нагрузкой, на лордотическую протеинурию с переразгибанием позвоночника (руки за головой или палка за спиной), ортостатическая проба с исследованием ПУ до и после проведения проб. У пациентов с лихорадкой до и после нормализации температуры, после устранения стресса или холодового фактора. Органическая ПУ сохраняется до и после нагрузки, а также после устранения этиологического фактора. *Минимальная ПУ* (до 1 г в сут.) характерна для пиелонефрита, тубулоинтерстициального нефрита, поликистоза почек, подагрической нефропатии, туберкулеза почек, латентной формы ГН, начальных стадий ДН, амилоидоза почек, миеломной нефропатии; *умеренная* (от 1 до 3,5 г) – при обострении ГН, ДН, миеломной и амилоидной нефропатии; *массивная (нефротическая)* – при нефротической и смешанной формах ГН, амилоидозе почек, миеломной нефропатии, гестозе беременных, ДН, паранеопластическом нефротическом синдроме. ПУ более 3 г/сут. свидетельствует о поражении клубочков. Изолированная ПУ является показанием для проведения нефробиопсии.

Инструментальные исследования позволяют выявить изменения в почках и мочевых путях (размеры, контуры, расположение, экзогенность, диффузный или очаговый характер изменений), симметричность (ГН, ДН, амилоидоз почек и др.) или асимметрию данных изменений (пиелонефрит, туберкулез почек, кисты, конкременты, опухоли и др.).

С помощью УЗИ почек выявляются очаги повышенной экзогенности (камни, соли, опухоль) или пониженной (абсцесс), анэхогенные

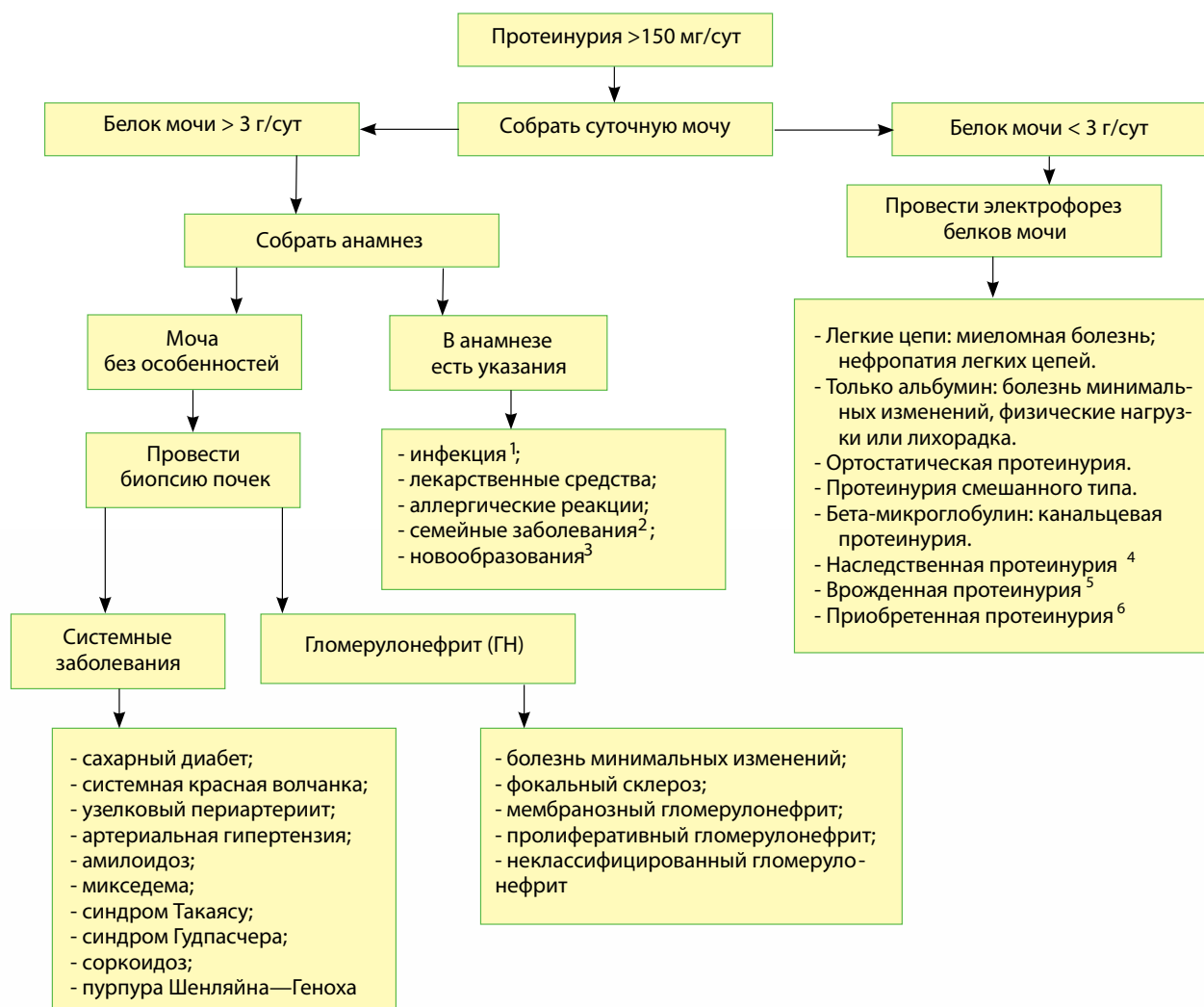


Рисунок 2. Диагностический алгоритм при протеинурии (Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th ed.)

Примечание: ¹постстрептококковый гломерулонефрит; бактериальный эндокардит; нефрит, связанный с сосудистыми протезами; сифилис; ²синдром Альпорта; серповидно-клеточная анемия; болезнь Фабри; ³онкогематология, опухоль Вильмса, феохромоцитомы; вторичное повреждение клубочков при раке легких, молочных желез, толстого кишечника; ⁴болезнь Вильсона-Коновалова, цистиноз, оксалоэ, ювенильный нефронофтиз; ⁵все формы синдрома Фанкони, почечный канальцевый ацидоз; ⁶отравления солями тяжелых металлов, радиационный нефрит, интоксикация витамином D; пиелонефрит, интерстициальный нефрит, обструктивная уропатия.

образования (кисты). Эхогенность ткани почек повышена при болезнях отложения (амилоидоз почек, подагрическая и миеломная нефропатия, нефрокальциноз), ХПН. Увеличение размеров почек определяется при амилоидозе почек, тромбозе почечных вен, застойной нефропатии, ОПН, остром пиелонефрите, поликистозе почек, удвоении почек; уменьшение размеров – при сморщивании почек, аномалиях развития (гипоплазии, дисплазии).

При обзорной и экскреторной урографии – уменьшение или увеличение размеров почек, де-

формация контуров (пиелонефрит, ХПН, опухоль), расширение чашечно-лоханочной системы и мочевых путей, гидронефроз и гидрокаликоз (нарушения уродинамики, синдром обструкции мочевых путей); асимметрия функции почек и очаговые изменения (пиелонефрит, туберкулез, новообразования почки, поликистоз, гидронефроз), снижение интенсивности и/или позднее контрастирование, замедление выведения контраста.

Компьютерная урография – уточнение очаговых изменений, диагностика новообразований;

радиоизотопная рено- и скintiграфия – уточнение функции почек; ангиография – заболевания сосудов, ишемическая болезнь почек.

Специальные исследования при подозрении на общие или системные заболевания: скintiграфия костей (миеломная болезнь, подагра, ревматоидный артрит, туберкулез почек); рентгенография плоских костей и стерильная пункция (миеломная нефропатия, болезни крови).

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в Вестнике современной клинической медицины, 2012, т.3, вып.5., с. 43-47

Оценка эффективности и безопасности сиропа Цистон при мочекаменной болезни

MG Shekar Kumaran¹, SR Prasad², SK Mitra³

¹Лапароскопический хирург и уролог-консультант Shree Sai Hospitals, Choolaimedu, Chennai.

²Медицинский Советник,

³Исполнительный директор исследовательского центра фармацевтической компании Himalaya, г. Бангалор

Мочекаменная болезнь является следствием сложных физико-химических процессов, основными факторами которых являются перенасыщение мочи, кристаллизация, образование матрицы и камня.

В настоящем исследовании была проведена оценка эффективности и безопасности сиропа Цистон, многокомпонентного растительного препарата, применяемого при мочекаменной болезни. Большое количество больных МКБ наблюдается в развивающихся странах, а также в северных и северо-западных районах Индии.

Исследование было открытым, нерандомизированным, несравнительным, проспективным, проводимым в соответствии с этическими принципами Хельсинской Декларации. В исследовании принимали участие 25 пациентов с МКБ. Пациенты с любыми осложнениями, такими как сильная боль, гематурия, обструкция, требующая срочной операции, гидронефроз, острая почечная недостаточность, многочисленные камни мочеточника, беременные или кормящие женщины, женщины репродуктивного возраста, не принимающие средства адекватной контрацепции, с тяжелыми заболеваниями печени, почек и сердца исключались из исследования.

Тщательное изучение анамнеза и клиническое обследование проводились до начала исследования, а также во время последующих посещений каждую неделю до конца 28-дневного лечения с указанием всех побочных эффектов. До и после лечения все пациенты сдавали

общий анализ мочи, посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам, определяли уровень мочевины в крови, креатинин сыворотки крови, а также содержание в крови натрия, калия, кальция, бикарбоната и мочевой кислоты. Все пациенты также проходили ультразвуковое и рентгенографическое обследование органов брюшной полости в начале и в конце терапии.

Все 25 пациентов участвовали в исследовании до конца. В начале терапии сиропом Цистон наблюдалось значительное ($p < 0,0001$) облегчение болевых симптомов в брюшной полости и расстройства мочеиспускания. Также в последний день терапии наблюдалось значительное ($p < 0,0001$) снижение среднего числа эпизодов боли с $2,72 \pm 1,339$ до $0,92 \pm 0,8622$. В конце лечения наблюдалось значительное ($p < 0,0001$) снижение частоты мочеиспускания в дневное и ночное время. Исчезновение камней было отмечено у 11 пациентов (44%, $p < 0,0001$) в конце 28-дневного периода исследования. Сделан вывод, что сироп Цистон является безопасным и эффективным средством при лечении мочекаменной болезни.

Введение

Мочекаменная болезнь наблюдается у 1–5% населения. Процент заболевания выше в развивающихся странах, включая Индию. Была вы-

двинута гипотеза о том, что основной источник пищевых белков в этих странах – крупы, а не мясо в отличие от западных стран, являются важным этиологическим фактором [1] возникновения МКБ. Северные и северо-западные районы Индии можно описать как эндемичный по камнеобразованию регион вследствие модели питания, богатой зерновыми и бобовыми культурами [1].

Мочекаменная болезнь является следствием сложных физико-химических процессов, где основными факторами являются перенасыщение мочи солями, их кристаллизация, образование матрицы и камня. Последовательность событий в образовании мочевых камней следующая: перенасыщение мочи, образование кристаллов, рост кристаллов, агрегация кристаллов, накопление кристаллов и образование камней [3].

Камни в почках менее 4 мм в диаметре могут быть вымыты с мочой без какого-либо медицинского вмешательства, за исключением случаев применения анальгетиков и спазмолитических средств, которые облегчают пациенту приступ МКБ, длящийся несколько дней. Камни в почках более 5 мм в диаметре менее вероятно вымыть с мочой. В случае если камень превышает размер 10 мм в диаметре, он удаляется хирургическим путем или с помощью литотрипсии.

Была зафиксирована медицинская терапия с использованием блокаторов кальциевых каналов или α-адреноблокаторов для облегчения прохода мочевых камней, но она обычно не применяется. Препараты с высоким показателем эффективности, высокой безопасностью, низким количеством побочных эффектов и простотой использования стали препаратами выбора при проведении медикаментозного лечения и должны использоваться в качестве терапии первой линии при лечении мочекаменной болезни дистального отдела [4] мочевыделительной системы.

Настоящее исследование было запланировано с целью оценить эффективность и безопасность сиропа Цистон, многокомпонентного растительного препарата для лечения мочекаменных болезней. В состав сиропа Цистон входят: экстракты якорцев стелющихся, бурхавии раскидистой, камнеломки язычковой, сыти круглой, спаржи кистевидной, индийского огненного боба, ветиверы, куркумы Трикату и порошка Калия нитрата, Аммония хлорида, Калия карбоната и Натрия хлорида.

Приемы и методы Критерии отбора

В исследовании участвовали пациенты старше 18 лет обоих полов с диагнозом, выставленным на основании ультразвукового и рентгенологического исследования: видимый конкремент дистального отдела в диаметре 4 мм и более, расположенный ниже общих подвздошных сосудов.

Критерии исключения

Из исследования исключались пациенты с сильными болями, гематурией или обструкцией мочеточника, требующей срочной операции, гидронефрозом, острой почечной недостаточностью, беременные или кормящие женщины, женщины репродуктивного возраста, не принимающие средства адекватной контрацепции, пациенты с тяжелыми заболеваниями печени, почек и сердца, а также те пациенты, которые отказались дать информированное согласие.

Методика исследования

Исследование было открытым,

нерандомизированным, несравнительным, проспективным, фаза III клинического исследования. Исследование проводилось в Shree Sai Hospitals, Chennai, India с декабря 2006 г. по май 2007 г. в соответствии с этическими принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования, индивидуальные регистрационные карты (ИРК), нормативные разрешительные документы, информация о продукте, а также формы информированного согласия (на английском, хинди и тамильском языках) были утверждены Ведомственным Этическим Комитетом.

Амбулаторные пациенты были проинформированы о препарате, используемом в исследовании, его эффектах, периоде и комплексном плане исследования. Пациенты дали свое письменное информированное согласие. В беседе с каждым пациентом собирался анамнез, проводилось тщательное клиническое обследование и симптоматическая оценка, подробная информация отражалась в ИРК. Пациентам было рекомендовано принимать сироп Цистон два раза в день после еды в течение 28 дней.

Каждую неделю в течение 28-дневной терапии пациенты проходили симптоматическую оценку и клиническое обследование; в случае возникновения побочных эффектов (со слов или по наблюдению), в ИРК фиксировалась соответствующая информация.

До и после лечения все пациенты сдавали общий анализ мочи, проводился посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам, определялся уровень мочевины в крови, креатинин в сыворотке крови, а также содержание в крови натрия, калия, кальция, бикарбоната и мочевой кислоты. Все пациенты также проходили ультразвуковое и рентгенографическое обследование органов брюшной полости в начале и в конце лечения.

Первичные и вторичные конечные точки

Предварительно установленными первичными конечными точками были – изменения количества и размера камней, а также спонтанное

выведение камня. Предварительно установленными вторичными конечными точками были – уменьшение симптоматики, краткосрочная и долгосрочная безопасность, общее соблюдение лекарственной терапии.

Побочные эффекты

Все побочные эффекты (со слов пациента или по результатам наблюдения) были зафиксированы с указанием степени тяжести, даты возникновения, продолжительности и мерами, которые были предприняты в отношении исследуемого препарата. Результаты побочных эффектов при применении экспериментального препарата были предварительно определены как «Не имеющие связи» (реакция, которая не является разумным следствием на введение препарата), «Возможная» (установленная нежелательная реакция на препарат, но которая может возникнуть вследствие клинического состояния пациента или других способов терапии, назначенных пациенту), и «Вероятная» (установленная реакция на препарат, которая не может быть разумно объяснена известными особенностями клинического состояния пациента).

Пациентам разрешалось добровольно отказаться от исследования, в случае если они испытывали сильный дискомфорт во время проведения исследования или длительные серьезные побочные эффекты, требующие специального лечения. У пациентов, выбывших из исследования, устанавливалась причина выбывания. Несоблюдение терапии (установлено как принятие <80% препарата) не признавалось как неэффективность лечения, причины несоблюдения терапии были зафиксированы.

Статистический анализ

Применялись однофакторный дисперсионный анализ с последующим многократным тестом Даннета для оценки симптоматических баллов, точные критерии Фишера с парным «t» критерием Стьюдента для оценки размеров уменьшения и прохождения камней с использованием фоновых значений и конечных значений терапии.

Таблица 1. Снижение силы боли по шкале боли при терапии сиропом Цистон

Параметр	День 0	День 7	День 14	День 21	День 28
Сред. число	2,360	2,160	1,360*	1,200*	1,000*
Стандартная ошибка	0,1137	0,1108	0,1514	0,1633	0,1732

Проба Фридмана: статистика по Фридману: 66,90: $p < 0,0001$; значительный сравнительный критерий теста Даннета: $*p < 0,001$ по сравнению со значением дня 0

Таблица 2. Снижение выраженности дизурии при терапии сиропом Цистон

Параметр	День 0	День 7	День 14	День 21	День 28
Сред. число	1,120	1,120	0,6400	0,4800	0,4400*
Стандартная ошибка	0,2332	0,2332	0,1720	0,1306	0,1424

Проба Фридмана: статистика по Фридману: 39,58: $p < 0,0001$; значительный сравнительный критерий теста Даннета: $*p < 0,05$ по сравнению со значением дня 0

Результаты

Все 25 пациентов (8 мужчин и 17 женщин) принимали участие в исследовании до конца. Средний возраст пациентов составлял 37,2 года. В начале применения терапии сиропом Цистон пациентами было отмечено значительное ($p < 0,0001$) облегчение симптоматических болей в животе и расстройства мочеиспускания (см. табл. 1 и 2, рис. 1 и 2). В конце терапии наблюдалось значительное ($p < 0,0001$) снижение среднего числа эпизодов боли с $2,72 \pm 0,2678$ до $0,92 \pm 0,1724$ (см. табл. 3, рис. 3). В конце лечения наблюдалось значительное ($p < 0,0001$) уменьшение частоты мочеиспускания в дневное и ночное время (см. табл. 4 и 5, рис. 4 и 5). Уменьшение симптоматики начало проявляться на 14-й день терапии.

Устранение камней (растворение или спонтанный выход) было отмечено у 11 пациентов (44%, $p < 0,0001$)

в конце 28-дневного периода исследования, что подтверждается рентгенографическим и ультразвуковым исследованиями почек, мочеочника и мочевого пузыря (см. табл. 6, рис. 6 и 7). Размеры выведенных камней варьируют от 5 до 12 мм, средний размер составляет 7 мм. Наблюдалось значительное уменьшение ($p < 0,001$) среднего размера камней с $8,80 \pm 0,55$ мм до $6,08 \pm 1,06$ мм после 28-дневной терапии сиропом Цистон (см. табл. 7, рис. 8).

Не наблюдалось изменений в биохимическом исследовании мочи, креатинина сыворотки крови, содержания натрия, калия, кальция, бикарбоната, мочевой кислоты, а также в анализах мочи, проведенных в начале исследования и на 28-ой день терапии.

Не наблюдалось рецидивов или клинически значимых побочных эффектов (со слов пациента или по

наблюдению) в течение периода исследования.

Обсуждение результатов

Последние достижения в области эндоскопического удаления камней позволили удалять камни из почек с помощью минимально инвазивных методов, что увеличило показатели успешности лечения и уменьшило частоту осложнений. К этим достижениям относятся ударно-волновая литотрипсия (УВЛ), уретероскопия, перкутанная нефролитотрипсия. Хотя эти методы менее инвазивные, чем открытые хирургические приемы, они являются дорогостоящими и обладают присущими им рисками [5].

В последнее время медикаментозная камнеизгоняющая терапия (МКИТ) была исследована в качестве дополнения в целях улучшения показателя спонтанного выхода камней, который может быть непредсказуе-

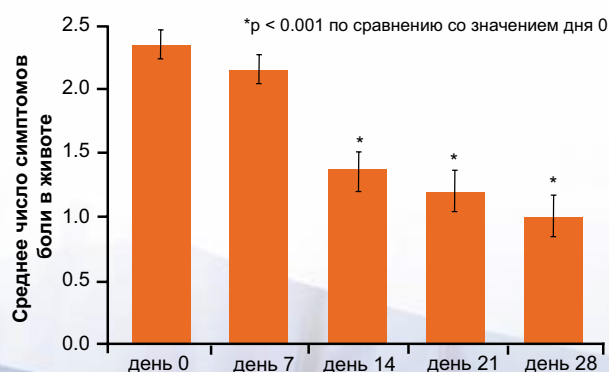


Рисунок 1. Снижение силы боли в брюшной полости при терапии сиропом Цистон (\pm станд. ошибка)

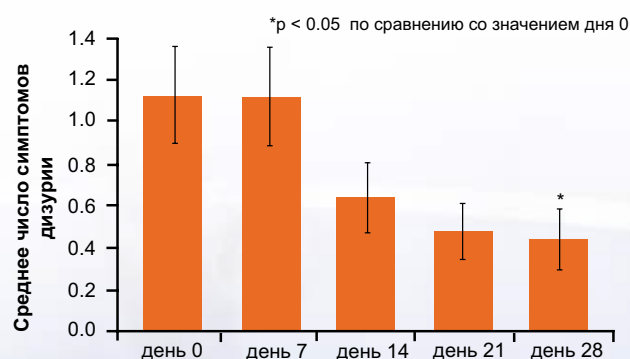


Рисунок 2. Снижение выраженности дизурии при терапии сиропом Цистон (\pm станд. ошибка)

Таблица 3. Снижение количества эпизодов боли при терапии сиропом Цистон

Параметр	День 0	День 7	День 14	День 21	День 28
Сред. число	2,720	2,160	1,520*	1,000**	0,9200**
Стандартная ошибка	0,2678	0,1600	0,1428	0,1633	0,1724

Проба Фридмана: статистика по Фридману: 73,18; $p < 0,0001$; значительный сравнительный критерий теста Даннета: * $p < 0,01$ и ** $p < 0,001$ по сравнению со значением дня 0

Таблица 4. Снижение частоты мочеиспускания в дневное время при терапии сиропом Цистон

Параметр	День 0	День 7	День 14	День 21	День 28
Сред. число	5,400	5,280	4,760*	4,760*	4,720*
Стандартная ошибка	0,3367	0,3241	0,2400	0,2023	0,1873

Повторный дисперсионный анализ: $R^2=0,2341$, $F=7,335$; $p < 0,0001$; значительный сравнительный критерий теста Даннета: * $p < 0,01$ по сравнению со значением дня 0

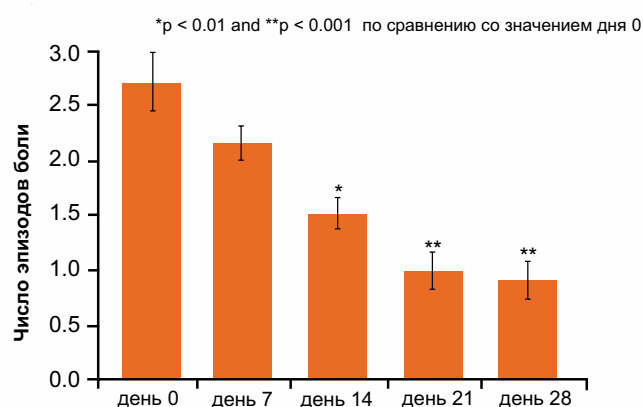
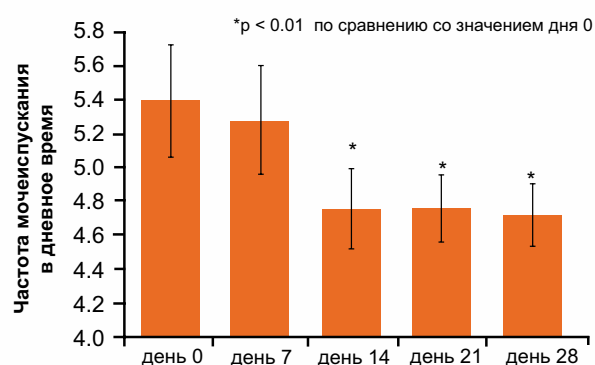
Рисунок 3. Снижение количества эпизодов боли при терапии сиропом Цистон (\pm станд. ошибка)Рисунок 4. Снижение частоты мочеиспускания в дневное время при терапии сиропом Цистон (\pm станд. ошибка)

Таблица 5. Снижение частоты мочеиспускания в ночное время при терапии сиропом Цистон

Параметр	День 0	День 7	День 14	День 21	День 28
Сред. число	1,640	1,360*	1,240*	1,280**	1,240**
Стандартная ошибка	0,1514	0,1137	0,1327	0,1083	0,1046

Повторный дисперсионный анализ: $R^2=0,1914$, $F=5,679$; $p < 0,0001$; значительный сравнительный критерий теста Даннета: * $p < 0,05$ и $p < 0,01$ по сравнению со значением дня 0

Таблица 6. Уменьшение среднего размера камня при терапии сиропом Цистон

Параметр	До лечения	После лечения
Сред. число	8,80	6,08
Стандартная ошибка	0,5477	1,064

Парный «t» тест: $t=4,327$; $df=24$; $p < 0,0002$; значительно

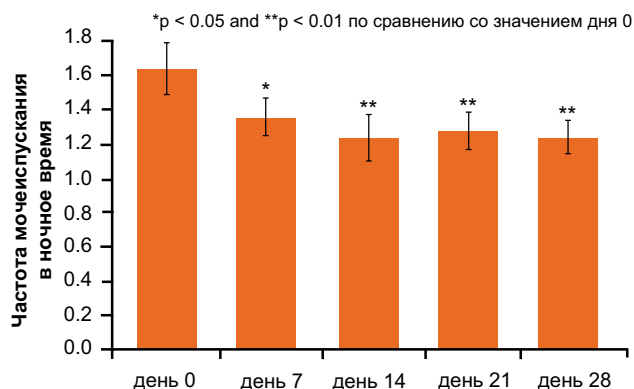


Рисунок 5. Снижение частоты мочеиспускания в ночное время при терапии сиропом Цистон (±станд. ошибка)

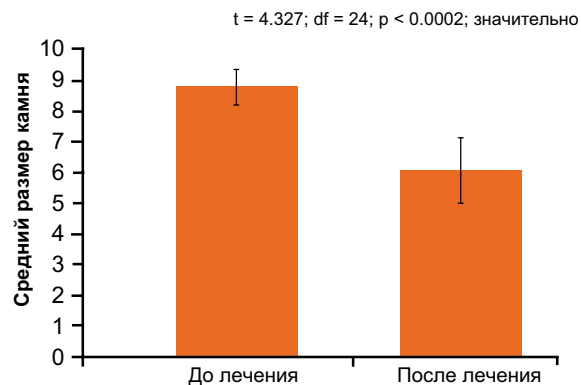


Рисунок 6. Уменьшение среднего размера камня при терапии сиропом Цистон (±станд. ошибка)

Таблица 7. Количество пациентов с камнями в почках при терапии сиропом Цистон (в данном исследовании)

Параметр	Присутствие камней	Отсутствие камней
До лечения	25	0
После лечения	14	11

Точный критерий Фишера: $p < 0,0002$; значительно

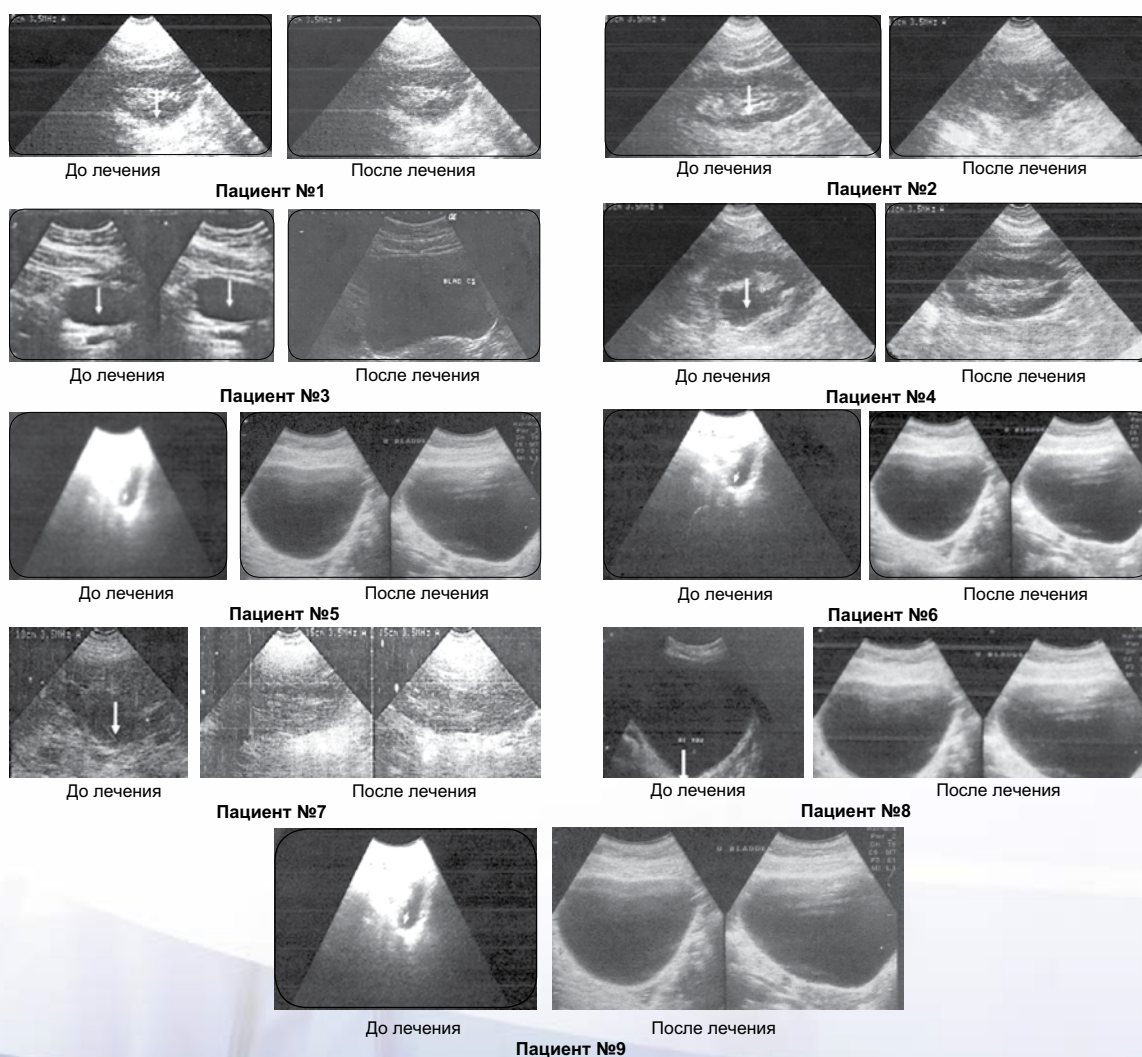


Рисунок 7. Ультразвуковые исследования пациентов с мочекаменной болезнью до лечения и после лечения

Комбинированный,
многокомпонентный
растительный препарат

Цистон СИРОП

Показания

- цистит, пиелонефрит, уретрит
(в составе комплексной терапии)
- дисметаболическая
нефропатия
- мочекаменная болезнь
- профилактика рецидивов
камнеобразования

Применение

Возраст	Цистит, пиелонефрит, уретрит (в составе комплексной терапии)	Дисметаболическая нефропатия	Мочекаменная болезнь
Дети: с 4 до 6 лет		1 ч. л. – 3 р/день 2-3 мес.	1 ч. л. – 2 р/день
Дети: с 6 до 12 лет		2 ч. л. – 2 р/день	2 ч. л. – 3 р/день до 3 мес.
Взрослые	2 ч. л. – 3-4 р/день 1 мес.	2 ч. л. – 3 р/день 3 мес.	2 ч. л. – 3 р/день 4-6 мес.

Лекарственные взаимодействия. Применение препарата с антибиотиками способствует повышению эффективности терапии

Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата; детский возраст до 4 лет.

Побочные действия: возможны аллергические реакции.

Особые указания: Беременность и период лактации. Во время беременности и в период лактации: применение с учетом коэффициента польза-риск.

Условия отпуска из аптек: без рецепта.

Спрашивайте в аптеках Вашего города!



Himalaya
HERBAL HEALTH CARE

мым. Так как водянка мочеточника и спазм мочеточника теоретически допускают влияние на выход камней, поэтому это влияние являлось целью фармакологического воздействия. Таким образом, первичные агенты, которые были отобраны для МКИТ, это блокаторы кальциевых каналов, стероиды, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антагонисты α -1-адренорецепторов⁶.

Несмотря на то что хорошие результаты были достигнуты при использовании блокаторов кальциевых каналов отдельно или совместно со стероидами и/или НПВП, α -1-адреноблокаторы с их высоким показателем эффективности, высокой безопасностью и низким профилем побочных эффектов, а также простотой в использовании стали ведущими препаратами при МКИТ [4].

В настоящем исследовании устранение камней (растворение или спонтанный выход) было отмечено у 11 пациентов в конце 28-дневного периода исследования. По словам пациентов, наблюдалось значительное облегчение болевых симптомов в брюшной полости и расстройства мочеиспускания. Также наблюдалось значительное уменьшение среднего числа эпизодов боли от момента начала лечения к концу терапии. В конце лечения было отмечено значительное уменьшение частоты мочеиспускания в дневное и ночное время. Уменьшение симптомов начало проявляться на 14-ый день терапии.

Благотворное действие сиропа Цистон может быть связано с синергическим действием его ингредиентов. Якорцы стелющиеся уже давно используются эмпирически для вывода мочевых камней. Мочегонные и сократительные эффекты якорцов стелющихся указывают на то, что это растение имеет потенциал для вывода мочевых камней [7]. Стероид сапонин, полученный из якорцов стелющихся, был протестирован на антимикробное и цитотоксическое действие [8].

Во время исследования экстракт метанола, полученный из корней Бурхаии раскидистой, показал значительное спазмолитическое действие на подвздошную кишку морской

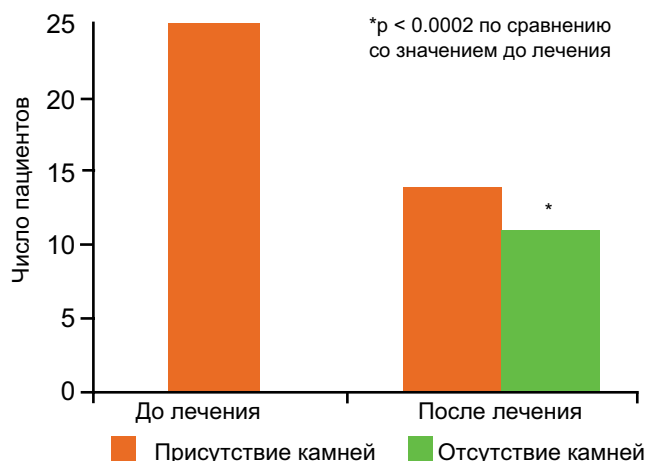


Рисунок 8. Количество пациентов с камнями в почках при терапии сиропом Цистон (в данном исследовании)

свинки, вероятно, путем прямого воздействия на гладкую мускулатуру [9].

Гексановые экстракты сыти круглой показали активное лечение диэурии [10].

В Аюрведе спаржа кистевидная описывается как трава-расаяна – адаптоген для повышения неспецифической сопротивляемости организма к различным стрессам [11]. Спиртовой экстракт спаржи кистевидной показал эффект замедления литиаза растительный экстракт спаржи тормозит процессы камнеобразования [12].

Экстракт метанола из корней спаржи кистевидной в лабораторных условиях показал значительную антибактериальную эффективность против *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella sonnei*, *Shigella flexneri*, *Vibrio cholerae*, *Salmonella typhi*, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas putida*, *Bacillus subtilis* и *Staphylococcus aureus* [13].

Химический состав эфирного масла корневищ куркумы зедоарии был проанализирован методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии (ГХ-МС). Было установлено, что это эфирное масло обладает антимикробной активностью против *S.aureus*, *E.coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Vibrio parahaemolyticus*, *S.typhimurium* и *Bacillus cereus*. *V.parahaemolyticus* оказались чувствительными к компонентам эфирного масла куркумы [14].

Обезболивающее действие корней куркумы зедоарии было доказано при проведении фитохимического анализа [15].

При экстракции по методу Сокслета семян индийского огненного боба и камнеломки язычковой *in vitro* выявлена противолитиазная активность [16]. *In vitro* изучено влияние семян индийского огненного боба на кристаллизацию фосфата кальция, основного составляющего почечных камней [17].

Следовательно, наблюдаемые клинические преимущества сиропа Цистон могут быть связаны с синергическим действием его ингредиентов.

Заключение

Операция или литотрипсия являются доступными вариантами при мочекаменной болезни. Ключевым вопросом при лечении мочекаменной болезни является рецидивирование литиаза. Препарат, который будет препятствовать образованию камней, обладающий при этом высоким уровнем успеха, высокой безопасностью, низким профилем побочных эффектов и простотой использования идеально подходит для лечения мочекаменной болезни.

Данное исследование показывает, что сироп Цистон является эффективным и безопасным препаратом для лечения мочекаменной болезни, удаляет камни и приводит к значительному снижению симптомов МКБ. Комплаенс при терапии сиропом Цистон был хорошим. В течение всего периода исследования клинически значимых побочных реакций не наблюдалось.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в Индийском журнале по клинической практике, том 18, №4 Сентябрь 2007

Полностью раскрыт механизм знакомства сперматозоида и яйцеклетки

Исследователям из Wellcome Trust Sanger Institute (Великобритания) впервые удалось определить молекулярный базис ключевого момента в процессе оплодотворения у млекопитающих – взаимного распознавания сперматозоида и яйцеклетки. Авторы работы, опубликованной в журнале Nature, нашли на наружной мембране женской половой клетки специфический белок, являющийся рецептором для ранее выявленного поверхностного белка сперматозоида. Это открытие сулит новые перспективы в терапии бесплодия и разработке противозачаточных средств.

Согласно принятым научным представлениям о механизме оплодотворения у млекопитающих, для успешного осуществления сперматозоидом процесса преодоления оболочек яйцеклетки и последующего слияния с ней, две половые клетки должны сначала «узнать» друг друга путем взаимодействия между специфическими поверхностными белками. Такой белок на поверхности сперматозоида был найден в 2005 году японскими учеными и получил название Izumo (Идзумо) по названию одного из важнейших синтоистских святилищ Японии, связанным с почитанием брака. Однако соответствующего ему рецептора на поверхности яйцеклетки до сих пор обнаружить не удавалось.

С помощью созданной ими искусственной версии белка Izumo группа под руководством Гэвина Райта (Gavin Wright), экспериментируя с мышиными яйцеклетками, выявила на их наружной мембране единственный белок, с которым связывается Izumo перед началом процесса пенетрации. Это белок получил на-

звание Juno (Юнона) в честь римской богини брака и плодородия. Связь между белками оказалась очень слабой, что может объяснить тот факт, что Juno столь долго не могли найти, отмечают авторы.

Исследователям также удалось прояснить механизм, лежащий в основе так называемого «блока полиспермии» – препятствования пенетрации в яйцеклетку более, чем одного сперматозоида. Оказалось, что после того, как один из сперматозоидов проникнет в яйцеклетку, рецептор Juno тут же исчезает с ее поверхности, что нарушает процесс распознавания и, соответственно, предотвращает контакт с другими мужскими половыми клетками.

«Мы раскрыли одну из тайн биологии, – подчеркнул Райт. – Это открытие может быть использовано для разработки новых методик терапии бесплодия и новых способов контрацепции». В настоящее время группа Райта проводит скрининг страдающих бесплодием женщин на рецептор Juno, предполагая, что связанные с ним проблемы могут быть причиной их состояния.



Первая группа крови снижает риск рецидива рака простаты

У пациентов с первой (0) группой крови значительно снижен риск рецидива рака простаты после операции по удалению железы по сравнению с пациентами со второй (A) группой крови. Результаты исследования, впервые выявившие наличие такой взаимосвязи, были представлены на проходившем с 11 по 15 апреля в Стокгольме ежегодном конгрессе Европейской ассоциации урологов (EAU).

«Золотым стандартом» терапии локализованного рака простаты является радикальная простатэктомия, однако примерно в 30 процентах случаев в течение нескольких лет после операции происходит рецидив заболевания, в том числе на биохимическом уровне (повышение уровня ПСА (простатспецифического антигена) крови).

Группа специалистов отделения урологии Токийского медицинского университета под руководством

Йошио Оно (Yoshio Ohno) наблюдала 555 японских пациентов с локализованным раком предстательной железы, которым была сделана радикальная простатэктомия в период с 2004 по 2010 год. Средний период наблюдения длился 52 месяца (свыше четырех лет). Было установлено, что для пациентов с первой (0) группой крови риск развития рецидива болезни на 35 процентов ниже, чем для пациентов со второй (A) группой крови.

Как подчеркнул Оно, подобный эффект выявлен впервые и потому требуются дальнейшие, более широкомасштабные исследования для его подтверждения и поисков практического применения в клинической практике. Например, отметил Оно, нам необходимо удостовериться, что подобная взаимосвязь характерна не только для японских мужчин, но и для представителей других рас и жителей других регионов. Кроме того, пока остаются неясными биологические механизмы, лежащие в основе обнаруженного феномена, и их понимание может привести к новому взгляду на развитие рака простаты, считает Оно.

Medportal.ru

Витапрост® Плюс

Суппозитории ректальные
Комбинированный препарат с антимикробными
и противовоспалительными свойствами.



Сампрост (экстракт простаты) - оказывает органотропное действие на предстательную железу. Уменьшает отек, воспаление, нормализует секреторную функцию предстательной железы, стимулирует мышечный тонус мочевого пузыря. Улучшает микроциркуляцию в предстательной железе.

Ломефлоксацин – бактерицидное средство широкого спектра действия. Высокоактивен в отношении грамотрицательных аэробных микроорганизмов: *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Haemophilus influenzae* и др. Умеренно чувствительны к препарату *Chlamydia trachomatis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter aerogenes* и др.

Витапрост® Плюс оказывает антимикробное и противовоспалительное действие, нормализует функцию предстательной железы и состав эякулята. Уменьшает боль и дискомфорт, вызванные простатитом, улучшает половую функцию.

Представительство ОАО «Нижегородский
химико-фармацевтический завод»
в Республике Казахстан
г. Алматы, мкр. Хан Танири, 55 Б,
тел. 269-16-23, 269-16-33.

STADA
Стандарт
немецких препаратов

РК-ЛС-5-№015736 от 17.03.2010 г.
Разрешение №4317 от 29.08.2013 до 17.03.2015г.