

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
тематический журнал

Мирзакарим АЛЧИНБАЕВ:
Мужское здоровье
в опасности

Урология страны
Восходящего солнца

Клинические
рекомендаций KDIGO

Рекомендации
Европейского общества
урологов

Клуб нефролога:
современные методы
лечения пиелонефрита

Клуб уролога:
мужское здоровье



№ 5 (21), 2013

Урология



Уролесан

**ПРИРОДНЫЙ ПО СОДЕРЖАНИЮ,
БЕРЕЖНЫЙ ПО ДЕЙСТВИЮ!**

Уролесан комплексный растительный препарат для лечения инфекций почек и мочевыводящих путей, мочекаменной болезни и солевых диатезов.



Уролесан. Сироп 180 мл, раствор для приема внутрь 25 мл.

Фармакологические свойства:

- выводит мочевые и желчные конкременты
- стимулирует почечное и печеночное кровообращение
- оказывает эффекты: противовоспалительный, диуретический, бактерицидный, желчегонный, мягкий седативный

Показания к применению:

Капли для приема внутрь:

- мочекаменная болезнь
- мочевые диатезы
- калькулезные пиелонефриты и холециститы
- дискинезии желчных путей

Сироп:

- инфекции мочевыводящих путей (цистит и пиелонефрит)
- мочекаменная болезнь и мочеиспильный диатез
- хронические холециститы, дискинезии желчных путей, желчнокаменная болезнь

Побочные эффекты

- головокружение
- тошнота
- аллергические реакции

Противопоказания

- аллергическая реакция на компоненты препарата
- гастриты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

Опыт применения препарата женщинам в период беременности и лактации отсутствует.

Детям рекомендуется Уролесан в лекарственной форме сироп.

Отпускается без рецепта врача.

Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией.

РК-ЛС-5-№009607 от 10 июня 2011 г.,
РК-ЛС-5-№011597 от 13 мая 2008 г.

Разрешение

№ 3393 от 29.06.2012, до 13.05.2012

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)
Душанова 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)
Кайшибаев Н. 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 Нуртолкын

Журналисты:

Гленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Петрова Оксана

Технический редактор:
Орлова Светлана

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, 292-90-25

E-mail: masters.trade@mail.ru
www.chil.kz

Журнал не для продаж.

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

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
тематический журнал для врачей

№ 5 (21), 2013 Урология

Уважаемые коллеги!

Перед вами выпуск научно-практического журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», впервые посвященный урологии и нефрологии.

В последнее десятилетие увеличилось количество заболеваний почек и мочеполовой системы. Особую роль в этом процессе играет экологическая загрязненность внешней среды. Инфекции мочевой системы (ИМС) занимают второе место после респираторных заболеваний среди всех микробных процессов. По данным National Ambulatory Medical Care Survey (США), заболеваемость ИМС составляет более 23 случаев на 1000 женщин в год, что в 5-10 раз выше, чем у лиц мужского пола.



В то же время остается актуальной проблема мужского здоровья, на сегодняшний день она вышла за рамки медицинской и приобрела статус социальной проблемы, требующей государственного и личностного подхода. Это отметил в своем интервью гость редакции генеральный директор Научного центра урологии им. Б.У. Джарбусынова, главный уролог Казахстана, профессор Мирзакарим Алчинбаев. Продолжение данной темы вы можете найти в рубрике «Клуб уролога».

Также в этом выпуске освещаются новейшие достижения отечественной и зарубежной медицины в области урологии и нефрологии, результаты исследований по изучению этиологии, патогенеза, новых методов диагностики, профилактики и лечения заболеваний и повреждений почек, органов мочевой и мужской половой систем, воспалительных процессов различной этиологии, уролитиаза, аномалий, опухолей, нефрогенной гипертензии, почечной недостаточности, восстановительной хирургии, трансплантации почек, детской урологии, сексопатологии.

В дальнейшем мы планируем публиковать в каждом номере обзоры литературы по актуальным вопросам урологии и нефрологии, новые клинические рекомендации. И уже здесь вы найдете рекомендации Европейского общества урологов по диагностике хронического простатита, клинические рекомендации по диагностике, классификации и лечению хронической болезни почек.

Редакция журнала продолжает бесплатную подписку на журнал, и просит всех, кто хочет стать нашими постоянными читателями, зарегистрироваться на сайте www.chil.kz.

Желаем вам, уважаемые читатели, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира

СОДЕРЖАНИЕ

ГОСТЬ РЕДАКЦИИ

Мирзакарим АЛЧИНБАЕВ: Мужское здоровье в опасности6

ИНТЕРВЬЮ И КОММЕНТАРИИ

Урология страны Восходящего солнца10

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты клинического исследования эффективности использования препарата Простамол® Уно у больных с впервые выявленной доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Алчинбаев М.К., Макажанов М.А., Абдильманов К.М., Надыров К.Т., Маскутов К.Ж., Мами Д.Е.12

Исследование степени уроселективности препарата Омник (тамсулозин) и его генерических аналогов. Пушкарь Д.Ю., Белоусов Ю.Б., Раснер П.И., Духанин А.С., Манешина О.А.18

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Нефротоксичные лекарства – общие алгоритмы, детализация по основным группам препаратов (Клинические рекомендации KDIGO по применению рентгеноконтрастных препаратов и ряда лекарственных средств)23

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Результаты применения слизистой оболочки щеки при аугментационных пластиках уретры. Лоран О.Б., Велиев Е.И., Котов С.В., Беломытцев С.В.28

Применение блокаторов альфа₁-адренорецепторов в урологической практике. Шаплыгин Л.В.32

Диагностика и лечение нарушений мочеиспускания у мужчин. Голубцова Е.Н., Велиев Е.И.40

Синергические аспекты современной фитотерапии. Киселева Т.Л., Дронова М.А.44

Обзор эффективности и безопасности препарата Канефрон® Н при лечении и профилактике урогенитальных и гестационных заболеваний. Набер К.Г., Перепанова Т.С.50

Современные аспекты этиопатогенеза мочекаменной болезни. Серегин А.В., Мулабаев Н.С., Толордава Э.Р.56

Роль комбинированной терапии аденомы предстательной железы после биопсии предстательной железы по поводу повышения уровня ПСА. Охриц В.Е., Богданов А.Б., Велиев Е.И.61

КЛУБ НЕФРОЛОГА: СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПИЕЛОНЕФРИТА

Современные тенденции в диагностике и лечении острого неосложненного пиелонефрита. Антонян И.М., Шукин Д.В., Мегера В.В., Россихин В.В., Стецишин Р.В., Мысько С.Я., Зеленский А.И., Шуть А.В., Базаринский О.Г., Якубовский В.Н.68

КЛУБ УРОЛОГА: МУЖСКОЕ ЗДОРОВЬЕ

Хронический простатит: рекомендации Европейского общества урологов по диагностике (EAU, 2012) – что нового?76

Сравнительная оценка эффективности препаратов группы силденафила Максигры и Виагры в клинической практике. Алчинбаев М.К., Хусаинов Т.Э., Жумабеков М.Г., Нугманов Ч.А., Дерябин Л.П., Сулейменов Е.А.79

ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ: НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ

Левифлоксацин в лечении инфекции мочевыводящих путей. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Тевлин К.П.84

ОБЗОРЫ

Актуальные вопросы клинической интерпретации показателей относительной плотности мочи. Енокян С.Г., Бижкенова И.З.90

Гиперактивный мочевой пузырь. Гузенко В.Н.93

Редкие заболевания в практике «взрослого» нефролога: наследственный нефрит (синдром Альпорта), болезнь тонкой базальной мембраны, олигомеганефрония. Каюков И.Г., Есяян А.М., Смирнов А.В., Ситовский В.Г., Кучер А.Г.99

Офлоксацин в урологической практике. Охриц В.Е., Велиев Е.И.109

НОВОСТИ113

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ТЕМАТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН»*

ТЕМАТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Победитель IV Ежегодного конкурса «Фармацевтическое Созвездие–2012» в номинации «Научно–медицинский журнал 2012 года».

Журнал имеет практическую направленность и публикует статьи ведущих специалистов Казахстана и СНГ, лидеров мнения, освещающих актуальные проблемы клиники, диагностики и лечения широкого круга нозологий, оптимальные на сегодняшний день алгоритмы диагностики и терапии внутренних болезней.



Лучший научно-медицинский журнал 2012 года

ИЗДАНИЯ 2013 ГОДА:

- АПТЕКИ КАЗАХСТАНА** (1 журнал/квартал)
- КАРДИОЛОГИЯ. РЕВМАТОЛОГИЯ** (2 журнала/год)
- ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ** (2 журнала/год)
- НЕВРОЛОГИЯ. ПСИХИАТРИЯ** (2 журнала/год)
- ЭНДОКРИНОЛОГИЯ. ТИРЕОДОЛОГИЯ** (2 журнала/год)
- ПУЛЬМОНОЛОГИЯ. АЛЛЕРГОЛОГИЯ** (2 журнала/год)
- ПЕДИАТРИЯ** (2 журнала/год)
- УРОЛОГИЯ** (2 журнала/год)

* Журнал зарегистрирован в Министерстве связи и информации РК. Свидетельство №12055–Ж

Мирзакарим АЛЧИНБАЕВ: Мужское здоровье

В ОПАСНОСТИ

Каждый третий представитель сильного пола в нашей стране имеет те или иные проблемы с репродуктивным здоровьем. Мужчины посещают врачей в три раза реже, чем женщины, и потому заболевания выявляются, как правило, на поздних стадиях. За последние пять лет смертность от рака простаты выросла в два раза по сравнению с раком молочной железы. А в целом смертность среди мужчин трудоспособного возраста в четыре раза превышает женскую. Если средняя продолжительность женщин в Казахстане составляет 72 года, то мужчин – всего 63. Ишемической болезнью сердца мужчины страдают в три раза чаще, сахарным диабетом – в шесть раз. Девять из десяти смертельных исходов от производственных травм приходится на мужчин. Одним словом, жизнь наших мужчин находится в постоянной опасности!

О проблемах мужского здоровья мы разговариваем с генеральным директором АО «Научный центр урологии имени академика Б.У. Джарбусынова», лауреатом Государственной премии Республики Казахстан, доктором медицинских наук, профессором М.К. Алчинбаевым.

– Мирзакарим Каримович, когда о проблеме репродуктивного здоровья мужчин Вы стали говорить во всеулышание, далеко не все понимали в чем тут проблема? Как-то сложилось у нас «исторически», что о здоровье матери и ребенка говорится много, а вот мужчина частенько остается в тени. Вам удалось убедить общество в необходимости беречь и лечить не только слабую, но и сильную половину человечества?

– Думаю, да. В Стратегии гендерного равенства РК на 2005-2015 годы записано, что «в Казахстане нет целенаправленной политики по сохранению репродуктивного здоровья мужчин: органами здравоохранения мало уделяется внимания сохранению мужского здоровья; в системе здравоохранения не созданы инфраструктуры специально для мужчин; низкая информированность мужчин по вопросам



сохранения здоровья» (раздел V, пункт 2.2). У нас в стране нет пока государственной программы по мужскому здоровью, поэтому наш Центр разработал собственную программу по мужскому репродуктивному здоровью. 24 декабря 2007 года она была заслушана и одобрена на IV заседании Национальной комиссии по делам семьи и гендерной политике при Президенте Республики Казахстан. В 2008 году мы доложили о ней депутатам казахстанского Парламента, где она также получила одобрение. И затем стали воплощать ее в жизнь. Первый этап реализации этой программы закончился в минувшем 2012 году.

– Каковы его итоги?

– Мы подвели их на Пленуме урологов Казахстана, который прошел в Астане под девизом «Мужское здоровье, качество жизни. Междисциплинарный подход». Прежде чем провести это мероприятие, мы обследовали 25 тысяч мужчин в рамках Дней мужского здоровья, проводившихся по всему Казахстану. Результаты получили весьма удручающие. Оказалось, что 56 процентов обследованных мужчин имеют проблемы с репродуктивным здоровьем.

В состав этих врачебных десантов вошли, кроме

урологов (я в том числе), андролог, эндокринолог, кардиолог, детский уролог. То есть пять ведущих профессоров разных специализаций консультировали и обследовали мужчин в регионах. Могу смело сказать, что это уникальная программа, в мировой практике такого еще не было, мы стали первыми. В России есть программа по мужскому здоровью, но она чисто андрологическая. Мы же исходили из того, что у мужчин появляются проблемы со здоровьем, как правило, после 40–45 лет. К тому времени у них может быть и артериальная гипертония, и сахарный диабет, и другие заболевания эндокринной, сердечно-сосудистой и других систем. Чтобы изучить эту проблему комплексно, мы и собрали всех специалистов – профессор М. Зельцер более 50 лет занимается эндокринологией, у профессора Д. Полимбетова более 40 лет кардиологического стажа, я сам более 35 лет работаю урологом, второй уролог-андролог, мой ученик, профессор Т. Хусаинов 25 лет работает в этой отрасли, кандидат медицинских наук К. Кабдолин заведует отделением детской урологии в нашем Центре.

При таком междисциплинарном подходе нам удалось вскрыть истинные размеры заболеваемости мужского населения нашей страны. Когда мы решили поделиться собранными материалами со своими коллегами, собралось 11 стран мира! Это говорит об актуальности проблемы мужского здоровья во всем мире, а не только в нашем регионе.

– В состав вашего медицинского десанта не вошли онкологи, между тем, рак простаты у мужчин встречается довольно часто...

– Мы решили восполнить этот пробел, и в этом году вместе с нами в регионы выезжает директор Казахского НИИ онкологии и радиологии. Рак предстательной железы с этого года включен в республиканский онкологический скрининг. В прошлом году совместно с НИИ онкологии мы провели пилотный проект в Восточном Казахстане и получили не очень хорошие результаты. Эти материалы полностью еще не обработаны, поэтому оглашению пока не подлежат. В нынешнем году в шести областях страны будет проведен скрининг на рак предстательной железы. И во время проведения Школ мужского здоровья руководитель онкологической службы страны расскажет о результатах проведенных скрининговых исследований, о ранней диагностике рака предстательной железы и других онкопатологий.

Также в нашем десанте в этом году будет участвовать директор Национального центра здорового образа жизни. В восьми областях уже открыты региональные Центры мужского здоровья, которые финансируются местными бюджетами. На их базе мы и будем проводить наши Школы мужского

здоровья, будем обучать врачей первичного звена, эндокринологов, кардиологов, терапевтов, урологов тому, как нужно диагностировать мужчин, как нужно правильно их лечить, а пациентов – как правильно относиться к своему заболеванию.

Мировая практика свидетельствует, что только 10 процентов мужчин обращаются к врачам. С заболеваниями мочеполовой системы положение дел еще хуже. Психологически наши мужчины не готовы к тому, чтобы обсуждать свои интимные проблемы даже с врачом. Для женщин пойти на прием к гинекологу – дело привычное, а для мужчины – это целая трагедия. Пошел на прием к урологу – значит, ты чуть ли не импотент. И поэтому психологию мужчин надо менять. Для этого надо создавать специальные сайты для мужчин, читать им лекции, в общем, просвещать сильную половину нашего общества. Я за это время прочитал более 50 лекций о мужском здоровье – в университетах, прокуратуре, КНБ, ГАИ, на заводах, фабриках...

– То есть всеобщий ликбез?

– Не просто ликбез, обо всем этом наши мужчины хорошо знают. Надо убедить их обращать внимание на собственное здоровье, это им жизненно необходимо. Поэтому-то мы включили в состав нынешнего десанта директора Центра ЗОЖ, чтобы поговорить с мужской аудиторией о профилактике, необходимости вовремя проходить профосмотры, участвовать в скрининговых обследованиях, вести правильный образ жизни. Кардиолог расскажет о том, как предотвратить заболевания сердечно-сосудистой системы. Эндокринолог – обо всех патологиях, которые возникают со стороны эндокринной системы организма, о том, какие они имеют последствия для здоровья мужчин. Я, как уролог-андролог, со своей точки зрения расскажу об этом.

В результате мы хотим «поломать» сложившуюся у большинства мужчин психологическую практику – стыдливо умалчивать о проблемах интимного характера. Я всегда говорю им: «Учитесь у женщин тому, как надо относиться к своему здоровью!». Заболело что-то – она сразу обращается к врачу, будет выполнять его назначения, женщины сами идут в поликлинику на осмотры и скрининги. Потому что чувство самосохранения у женщин на высоком уровне. Она – мать, она чувствует ответственность за будущее своих детей, потому и к своему здоровью относится ответственнее. Но мы же – отцы, мы тоже к этому причастны. Надо развивать в мужчинах ответственность за свое здоровье. У них ведь изначально больше факторов риска – они пьют, курят, за своим здоровьем не следят...

– Охоты, рыбалки, в итоге – простуды, простатиты...

– Нет-нет, охота-рыбалка – это очень полезная

вещь. Это свежий воздух, физическая нагрузка. Я когда на охоту езжу, по 10 км пешком прохожу, это же ни с чем несравнимое удовольствие! Женщинам надо понимать это и безоговорочно отпустить мужчин на охоту и рыбалку! Большинство мужчин ведут сидячий или лежачий образ жизни, в результате они полнеют, обрастают жирком, а затем и болячками. Статистика говорит о том, что мужчины в три раза больше, чем женщины, страдают артериальной гипертонией, сахарный диабет у них в шесть раз чаще встречается.

– Проблема в том, как переубедить наших мужчин беречь себя, «любимых»...

– Когда мы в первый раз выехали в регионы, мужчины на прием шли неохотно. А потом, видимо, сработал «ұзын құлақ» – пошел такой наплыв посетителей, что иногда мы принимали до 10 часов вечера. Я авторитетно вам заявляю, что мужчины сейчас совсем другие, чем были в начале реализации нашей программы. Они с удовольствием приходят на наши лекции, слушают их внимательно, приходят на обследование.

– Какую помощь в репродуктивном просвещении мужчин играют общественные организации?

– У нашей Ассоциации урологов есть специальный сайт, на котором мы размещаем лекции наших ведущих специалистов, посетители могут задать свои вопросы и получить квалифицированные ответы. Думаю, к этой просветительской деятельности должны подключиться и другие НПО, работающие в сфере здравоохранения.

– Мирзакарим Каримович, ваш Центр носит имя академика Джарбусынова, что говорит, несомненно, о приверженности вашего коллектива к преемственности поколений. Хотелось бы узнать, какие традиции в нем сохранились?

– Медицина – это та наука, которая является классикой, придумать здесь что-то революционное, сверхъестественное очень трудно. И потому старые традиции сохраняются, и так происходит не только в урологии, в любой отрасли медицинской науки, и не только у нас, но и во всем мире. Естественно, с появлением новых технологий, нового оборудования появляются новые методы диагностики и лечения урологических заболеваний. Дань памяти нашему Учителю – ежегодные научно-практические конференции молодых ученых-медиков стран СНГ, проводимые ежегодно в день рождения Бинеша Уразовича. Они пользуются большой популярностью на всем постсоветском пространстве, наши коллеги из стран Содруже-

ства с удовольствием публикуются в наших научных сборниках и журнале «Урология Казахстана». Такие конференции проводятся 15 лет, в этом году будет 16-ая по счету, и эту традицию мы будем продолжать. Сейчас уже имеют свои научные школы ученики академика Джарбусынова, к числу которых отношусь и я – подготовил более 20 докторов и более 35 кандидатов наук.

– Что нового появилось в Центре урологии к настоящему времени? Чем Вы, как руководитель ведущего в этой отрасли знаний научного учреждения, особенно гордитесь?

– В конце минувшего года на базе НЦУ появилось два республиканских центра. Это Республиканский центр лазерных технологий для урологических больных, благодаря которому мы теперь имеем все мировые лазерные бренды для лечения урологических заболеваний. Это дает возможность менее травматично, с большей эффективностью и меньшими затратами лечить наших пациентов. Если раньше после операции они лежали на больничной койке по 15-20 дней, то теперь это время сократилось в 3 раза, они уходят домой через 5 дней.

Второй центр на базе НЦУ – Республиканский центр лапароскопии и эндоурологии. Это не только удаление камней в почках без полостных операций, но и удаление опухолей, проведение пластики, и вся эндоурология. И здесь присутствуют все линии, все мировые бренды.

Теперь на базе этих двух центров мы собираемся создать современную урологическую школу, обучать казахстанских, узбекских, киргизских, таджикских урологов современным методам лечения урологических заболеваний. Мы разработали специальные обучающие программы, и теперь готовы обучать своих коллег, как по линии государственного заказа их стран, так и частным образом.

– Мирзакарим Каримович, Вы являетесь главным внештатным урологом Минздрава Казахстана, и как Вы расцениваете с этой позиции достижения отечественной урологической науки и практики?

– Хочу ответить на этот вопрос словами моих коллег из дальнего зарубежья. Профессор Бурно, председатель Европейской Ассоциации проблем состояния мужчин, сказал, что «уровень казахстанской урологии очень высокий». Особенно в отношении качества диагностики и лечения мужской половины нашей страны, потому что на такую программу, как «Мужское здоровье», всего две страны в мире выделяют средства – Сингапур и Казахстан. Наше государство взяло в свои руки

проблему поддержания качества жизни мужчин. С этой целью в Астане планируется открыть Центр мужского здоровья и семейного долголетия, обещая выделить на его строительство 10 млрд. тенге.

Урологические заболевания стоят на четвертом месте по уровню заболеваемости. Урология – это не только мужское здоровье, это и мочекаменная болезнь, аденома и рак предстательной железы, рак почки, это недержание мочи, у женщин это большая проблема, но, к сожалению, и о ней не всегда открыто говорится. Вообще, урологами в свое время становились только люди из высшего общества, настолько это деликатная профессия. Провести правильный сбор анамнеза, анкетирование, беседы с пациентом – для всего этого требуются не только профессиональные знания, но и особый такт, умение расположить к себе человека, а также порядочность и честность врача – секреты пациента не должны уходить дальше его кабинета.

– Почему же нет в нашем обществе так называемой урологической настороженности?

– В чем здесь проблема? Больные с урологическими заболеваниями, взяв тот же простатит, не умирают по этой причине. Они умирают от рака, инфаркта, инсульта. Но почему не берется во внимание социальный аспект урологической заболеваемости? Простатит нынче изрядно помолодел, этот диагноз ставится даже молодым мужчинам. Да, человек от этого не умирает, но он же страдает – это импотенция, нарушение сексуальной функции, бесплодие, с которым сталкивается практически каждая третья семейная пара. Сексуальные расстройства у мужчин вызывают массу проблем, таких как депрессия, разлад в семье, мысли о суициде и т.д. Вот о чем надо говорить, писать, думать, вот что надо исследовать. Но здесь нет понимания даже среди некоторых наших коллег. Живой, мол, пациент, вот пусть и радуется, остальное не так уж важно. Психологическое воздействие на больного с такими диагнозами очень важно, и его надо учитывать.

С точки зрения современной андрологии, мужчин после 40 лет надо всех поголовно обследовать, и для этого обязательно нужна государственная программа. Это не такие уж большие финансовые затраты, мужчин после 60 лет у нас немного. Неужели нельзя найти деньги, пусть это будет два миллиона тенге, на их обследование? На мой взгляд, надо ввести норму: пришел мужчина устраиваться на работу – пройди УЗИ, принеси результаты ПСА, уровень холестерина, артериальное давление и т.д. Нет этих справок – на работу не брать!

– Но ведь есть и такие, кто принесет липовую справку...

– Да есть, но процентов десять, не больше. Сейчас люди по-другому стали относиться к своему здоровью. За те шесть лет, что я читаю лекции, я вижу существенные сдвиги в сознании мужчин, у них появился интерес. Когда мы проводили в Алматы на базе нашего Центра Дни мужского здоровья, то планировали поначалу, что придут человек сто, не больше, на такое количество и приготовили материалы для анализов. Пришло около восьмисот! Мы были вынуждены выделить дополнительно из бюджета нашего института три миллиона тенге и еще четыре дня вели прием, пока не проверили всех. И еще один пример, однажды, будучи в Кызыл-Орде, на прием пришла женщина, принесла медицинскую карточку своего мужа (сам он работает вахтовым методом, прийти не может), просит проконсультировать его заочно и назначить лечение... То есть, лед тронулся, это однозначно, в обществе сегодня стало гораздо больше понимания по вопросам мужского здоровья, и этот радует нас.

– Благодарим Вас за беседу.

Беседовала Нагима ТЛЕНЧИЕВА

Алчинбаев Мирзакарим Каримович – доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор Научного центра урологии имени академика Б.У. Джарбусынова. Автор 700 научных работ, в том числе 24 монографий и 61 изобретения. Под его научным руководством защищено 19 докторских и 25 кандидатских диссертаций. Разработаны республиканские программы «Раннее выявление и профилактика рака предстательной железы», «Мужчины и репродуктивное здоровье». К 70-летию образования КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова был награжден памятным «Золотым скальпелем». Награжден значком «Қазақстан Республикасы денсаулық сақтау ісінің үздігі» (1997 г.), имеет звание «Заслуженный работник Республики Казахстан» (1998 г.), награжден медалью «10 лет Независимости Казахстана» (2001 г.), орденом «Құрмет» (2003 г.). Также награжден юбилейной медалью «Қазақстан Конституциясына 10 жыл» (2005 г.). Является Лауреатом Государственной премии Республики Казахстан 2005 года в области науки, техники и образования за работу «Модель реформирования и совершенствования системы оказания медицинской помощи на основе разработки и внедрения новых высокоэффективных технологий в рыночных условиях».

Урология страны Восходящего солнца



Сейджи Наито

Генеральный секретарь Восточно-Азиатского Общества Эндоурологии
Президент Японской Урологической ассоциации
Главный редактор Международного журнала Урологии (International Journal of Urology)

Мы с Вами сейчас находимся на конгрессе Международного общества урологов (Societe Internationale d'Urologie – SIU). Могли бы Вы, как представитель местного организационного комитета, назвать некоторые цифры этого мероприятия: сколько приехало участников, как много было подано тезисов и из каких стран приехали специалисты?

Нам поступило 2750 заявок на регистрацию. На конгрессе к нам присоединились специалисты из 93-х стран и регионов (всего около 3300 врачей). Это неплохие показатели. Нам прислали около 1250 тезисов со всего мира, и из них мы отобрали 1150.

Российским урологам интересно, как организована урологическая помощь в Японии? Сколько у вас врачей данной специализации?

Всего в Японии восемь тысяч урологов, из них 5% (400 человек) – урогинекологи. В эту цифру входят ординаторы.

Сколько длится ординатура в Японии? Как получить и подтвердить сертификат?

Чтобы получить сертификат уролога, необходимо два года общей практики и три года специализации по урологии. В общей сложности для получения сертификата требуется пять лет обучения. Число выпускников небольшое – около 200 урологов в год.

Кто проводит сертификацию?

Президент Японской урологической ассоциации. Для того чтобы получить сертификат, необходимо сдать экзамен – устную и письменную часть, но без практических навыков. В последующем уролог должен присылать документы о том, сколько

он пролечил пациентов, с какими заболеваниями, какие статьи он написал и какие конгрессы посетил.

Кто оплачивает поездки на конгрессы, в том числе и международные?

Большинству урологов расходы обеспечивает больница. Университетская клиника оплачивает проезд, но врачи должны самостоятельно платить за регистрацию. В частных и в некоторых государственных клиниках такие мероприятия оплачивают один или два раза в год, но это зависит от самой клиники.

Русским урологам очень интересно, какова зарплата их коллег в Японии?

Это зависит от клиники. Например, я работаю в университетской клинике, то есть я госслужащий, поэтому мой доход очень низкий. Но врачи, работающие в частных клиниках, в том числе и те, кто открывает свои собственные клиники, могут получать в несколько раз больше.

Какие клиники – частные или государственные – наиболее популярны среди урологов?

Я думаю, государственные клиники, поскольку их намного больше, чем частных. Трудно накопить деньги, чтобы открыть частную клинику. Урология – важная специальность, но многие пациенты сначала обращаются к терапевтам или гинекологам, например, если у них макрогематурия, и только после этого попадают к урологам. Частные клиники не занимаются большой хирургией, они проводят медикаментозное лечение или малые операции. Урологи могут получать большую зарплату, но их работа не такая интересная, как в государственных клиниках.

В России урологам не разрешается проводить химиотерапию, иммунотерапию при онкоурологических заболеваниях.

Кто в Японии занимается этим лечением – онкологи или урологи?

Все виды химиотерапии, иммунотерапии или таргетной терапии при урологических заболеваниях проводятся урологами. Однако в последнее время онкологи берут свое, но их очень мало в Японии, поэтому у онкологов не хватает времени для лечения всех урологических пациентов. Из-за этого гормональная, химио-, иммуно- и таргетная терапии проводятся непосредственно урологами.

А урогинекология, детская урология, андрология – этим занимаются урологи?

Да. Некоторые операции проводятся гинекологами, но основная масса – урологами, поскольку хирургическое лечение урологических заболеваний должны проводить урологи. Так же обстоит ситуа-

Сколько различных мероприятий проходит у вас ежегодно?

Очень много. Например, я посещаю не все мероприятия, а только те, которые мне интересны, в целом, около десяти в год.

Проводите ли вы обучение на конгрессах, через интернет, есть ли у вас онлайн-курсы? Популярно ли в Японии онлайн-обучение?

Онлайн-обучение не так популярно в Японии, так как у нас проходит много конференций в каждой области страны. Многие университеты или клиники проводят конференции или небольшие заседания много раз в год. Все урологи из этого региона могут посетить данное мероприятие. Также у нас ежегодно проходят конгрессы по каждо-



ция и с детской урологией. У нас есть детские хирурги, которые любят лечить детей с урологическими заболеваниями, но опять же их должны лечить урологи.

У вас есть Японская ассоциация урологов. Единственная ли это урологическая ассоциация в Японии?

Нет, у нас есть несколько урологических ассоциаций. В Японии много обществ по узким специализациям, например общество детских урологов, общество по инфекциям мочевых путей. Более 10 сообществ.

Они независимые?

Да, независимые. Мы собираемся вместе на заседаниях Японской ассоциации урологов и обмениваемся информацией. Но каждое узконаправленное сообщество ежегодно проводит свои конференции. У них разный бюджет, в эти общества входят разные люди.

му направлению для врачей всей Японии. Поэтому нам не требуется такая форма электронного образования. Конечно, мы можем смотреть видео или электронные ресурсы, но большинство урологов получают новые знания, посещая конференции лично.

Как Вы думаете, для такой большой международной организации, как SIU, перспективно ли развитие интернет-технологий для общения?

Да, мы будем развивать международную образовательную систему через интернет. Но это международная организация, объединяющая много стран. У нас есть образовательный и другие комитеты. Я думаю, в настоящее время сложно организовать и подготовить онлайн-систему для обучения, но в будущем она появится. Насколько я знаю, пока не создано всемирной образовательной системы.

Источник: Дайджест урологии, 1/2013 (печатается в сокращенном варианте)

Результаты клинического исследования эффективности использования препарата Простамол® Уно у больных с впервые выявленной доброкачественной гиперплазией предстательной железы



Алчинбаев М.К., Макажанов М.А.,
Абдильманов К.М., Надыров К.Т., Маскутов К.Ж., Маами Д.Е.
Научный Центр урологии им. Б.У. Джарбусынова, г. Алматы

По данным международной статистики, доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) наблюдается в среднем у 80% мужчин после 60 лет. По данным ВОЗ, численность населения в возрасте старше 60 лет к концу XX века возросла более чем в 3 раза. Морфологические признаки ДГПЖ обнаруживаются более чем у 40% мужчин в возрасте 50 лет, и далее прогрессируют с возрастом, достигая 90% случаев и более у мужчин старше 80 лет. Считается, что большинство мужчин старше 50 лет имеют те или иные симптомы, обусловленные развитием ДГПЖ [1].

Стоимость лечения больных ДГПЖ в экономически развитых странах составляет существенный процент от совокупных затрат национального здравоохранения – от 7 до 13,6% [2, 3].

Хотя настоящую заболеваемость ДГПЖ трудно оценить, безусловным является тот факт, что данная патология является самой распространенной среди мужчин старше 60 лет [4]. В настоящее время в большинстве случаев медикаментозная терапия позволяет избежать хирургического лечения. Фитопрепараты, альфа-адреноблокаторы и ингибиторы альфа-редуктазы – три основных альтернативы хирургического лечения ДГПЖ.

В начальном периоде развития медикаментозной терапии ДГПЖ, когда фитопрепараты являлись единственным методом выбора, разработка синтетических молекул, таких как альфа-адреноблокаторы

и ингибиторы 5-альфа-редуктазы, надолго отодвинули их на задний план. Однако в последние 10 лет в Европе и Северной Америке интерес к фитопрепаратам возрастает как следствие неудовлетворительных побочных эффектов лекарственной терапии [5, 6].

Наиболее часто используемым фитоагентом в лечении симптомов нижних мочевых путей (СНМП) при ДГПЖ является экстракт сабала мелкопильчатого (*Serenoa repens*) [7-9].

Родиной *Serenoa repens* является юго-восточное побережье США. Первое использование экстракта описывается коренными американцами как средство лечения расстройств мочеиспускания [10]. Лекарственные свойства растений стали изучаться в 1870 году. Были описаны положительные эффекты на органы пищеварения (улучшение аппетита), женскую половую систему

(уменьшение симптомов климакса, улучшение функции яичников) и мужскую половую функцию (улучшение эрекции и улучшение мочеиспускания). В эпоху синтетической фармакотерапии *Serenoa repens* как и все другие фитопрепараты был исключен из практики. Однако интерес к нему возобновился после безуспешных поисков «идеального» лекарства при ДГПЖ [11].

В литературе описаны несколько исследований, описывающих механизм действия *S. repens* in vitro. Вауне с коллегами, 1998, испытывали действие *S. repens* на культуре эпителиальных и фибробластных клеток и доказали, что экстракт ингибирует оба изоэнзима 5-альфа-редуктазы [12].

Противовоспалительный и противоотечный эффекты экстракта *S. repens* путем ингибирования циклооксигеназы и 5-липоксигеназы описали в своих исследованиях Breu

с соавт, 1992, и Tarayre с соавт., 1983 [13, 14].

Vacherot с коллегами, 2000, описывают в своем исследовании способность экстракта *S. repens* усиливать апоптоз клетки и изменять индекс пролиферации при гиперплазии простаты [15].

Эти многочисленные синергетические механизмы действия объясняются тем, что растительные экстракты являются композитами из нескольких молекул. Большинство исследований проводилось *in vitro*, тогда как исследование *in vivo* в литературе не описано.

Необходимо также отметить, что некоторые исследователи ставят под сомнение способность экстракта *S. repens* вызывать апоптоз в клетках простаты и оказывать действие подобное финастериду [16].

Wilt T.J. с соавт. в 2000 году провели систематический обзор фитопрепаратов, используемых в лечении ДГПЖ. Было изучено 18 исследований, охватывающих 2939 пациентов с ДГПЖ и СНМП. Рандомизированные исследования *S. repens* имели наиболее сильные статистические доказательства клинической эффективности в виде улучшения качества жизни мужчин (по шкале IPSS) и улучшения уродинамики [17].

Giulianelli R. с большой группой ученых в 2012 году провели первое мультицентровое исследование по изучению эффективности и без-

опасности использования экстракта *S. repens* у пациентов с гиперплазией и простатитом. В исследование было вовлечено 592 пациента, срок исследования составил 6 месяцев. Результаты исследования показали, что шестимесячный прием экстракта *S. repens* статистически достоверно улучшает качество жизни (по данным IPSS и NHI-CPSI), эректильную функцию (по данным МИЭФ-5) и ускоряет максимальную скорость потока мочи [18].

Эффективность и безопасность применения экстракта *S. repens* изучалась и российскими исследователями. В 2010 году А.З. Винаров с соавт. опубликовали результаты трехлетнего исследования по изучению эффективности препарата Простамол®Уно у больных с ДГПЖ с начальными проявлениями. Результаты исследования показали достоверное снижение симптоматики по шкале IPSS, улучшение качества жизни, уменьшение количества остаточной мочи и объема предстательной железы [19]. Высокая эффективность препарата подтверждена и в четырехлетнем исследовании Школьников М.Е. с соавт, 2011, которые представляют назначение Простамол®Уно как эффективную альтернативу стандартному медикаментозному лечению ДГПЖ блокаторами альфа-рецепторов и ингибиторами 5-альфа-редуктазы [20].

Таким образом, данные о применении экстракта *S. repens* до сих пор неоднозначны и противоречивы. Однако результаты большинства исследований указывают на его высокую эффективность применения при ДГПЖ при отсутствии показаний к оперативному лечению.

Цель исследования

Изучение эффективности использования препарата Простамол®Уно в качестве первой линии медицинской помощи пациентам с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Материал и методы исследования

Препарат Простамол®Уно является растительным препаратом, действующим веществом которого является экстракт сабаля мелкопильчатого (*Serenoa repens*). Имеются сведения, что данный экстракт блокирует связывание дигидротестостерона с рецептором и тем самым тормозит активность 5- α -редуктазы.

В основу исследования легли результаты изучения использования препарата Простамол®Уно у 50 больных с впервые выявленной ДГПЖ. Пациентам был назначен препарат в дозе 320 мг 1 раз в сутки в течение 6 месяцев. Для оценки достоверности полученных результатов была набрана контрольная группа из 50

Таблица 1. Исходные данные основных показателей у пациентов основной и контрольной групп

Показатели	Группы исследования	
	1 (основная) n=50	2 (контрольная) n=50
Возраст, лет	59,3±10,1	69,7±12,2
IPSS, балл	17,9±6,0	18,1±3,2
QoL, балл	3,3±1,1	2,8±0,8
NHI-CPSI, балл	16,8±4,8	17,1±3,3
МИЭФ – 5, балл	16,9±4,6	14,3±4,5
Qmax, мл/сек	7,5±2,4	7,4±1,9
Объем предстательной железы, см ³	42,0±9,0	40,4±5,5
Объем остаточной мочи, мл	58,5±6,2	45,6±7,2
ПСА, нг/мл	1,9±1,4	1,9±1,6

пациентов. Исходные данные обеих групп не имели статистических различий, что обеспечило репрезентативность сравниваемых групп пациентов (табл. 1).

Результаты оценивались через 2-6 месяцев по следующим показателям:

- оценка симптомов заболевания в баллах по шкале IPSS;
- оценка симптомов заболевания по шкале NIH-CPSI;
- оценка качества эректильной функции по шкале MIEF - 5;
- оценка качества жизни по шкале QoL;
- динамика изменения уродинамических показателей, а именно Qmax;
- ультразвуковое исследование с определением объема предстательной железы и остаточной мочи.

Обработка и анализ данных проводился статистическими программами Microsoft Excel 2007 и Statgraphics 5.0.

Результаты

В таблице 2 представлены результаты динамического обследования пациентов, принимавших препарат Простамол®Уно в течение 6 месяцев.

Через 2 месяца приема препарата отмечалась тенденция к снижению интенсивности ирритативных и obstructивных симптомов ДГПЖ, что выражалось в снижении баллов по шкале IPSS и NIH-CPSI. Статистической достоверности различий обнаружено не было, однако 29 (58%) пациентов отметили значительное улучшение мочеиспускания, 8 пациентов (16%) не отмечали никакой положительной динамики, однако не отказались от дальнейшего приема препарата. Максимальная скорость мочеиспускания достоверно увеличилась до 13,5 мл/сек, а объем остаточной мочи уменьшился до 39 мл ($p < 0,05$).

Через 6 месяцев средний балл IPSS и NIH-CPSI достоверно снизился до 8,8 и 8,4 баллов соответственно ($p < 0,05$). Также прослеживалось достоверное увеличение среднего значения максимальной скорости потока мочи до 16,4 мл/сек ($p < 0,05$) и снижение объема остаточной мочи до 18 мл ($p < 0,001$).

При измерении объема предстательной железы, наблюдалась тенденция к снижению среднего показателя, однако статистически достоверность различий не была подтверждена. Несмотря на это, необходимо отметить, что у

19 пациентов (38%) объем простаты уменьшился более чем на 15% от первоначального объема. Это объясняется противоопухолевым и антипролиферативным действием экстракта *S. serpens*. У 1 пациента отмечалось незначительное увеличение объема простаты в динамике, а у 3 пациентов (6%) изменения отсутствовали.

Одним из важных аспектов безопасности применения препарата является отсутствие признаков прогрессирования и малигнизации ДГПЖ. С целью оценки безопасности применения препарата Простамол®Уно был проведен контроль уровня ПСА в крови у пациентов основной группы через 6 месяцев, который снизился с 1,9 до 1,6 нг/мл. Статистической достоверности изменений получено не было, однако отсутствие достоверного повышения ПСА в крови свидетельствует о безопасности длительного применения Простамол®Уно.

В табл. 3 представлены результаты обследования пациентов контрольной группы, которые находились под нашим наблюдением.

Анализируя полученные данные, мы сделали заключение, что при отсутствии лечения через 6 месяцев

Таблица 2. Результаты обследования пациентов с ДГПЖ, принимавших препарат Простамол®Уно

Показатель	До лечения n=50	Через 2 месяца наблюдения, n=50	Через 6 месяцев наблюдения, n=50
IPSS, балл	17,9±6,0	11,9±4,0	8,8±1,8*
QoL, балл	3,3±1,1	2,8±0,9	3,5±1,1
NIH- CPSI, балл	16,8±4,8	10,7±3,4	8,4±1,5*
МИЭФ - 5, балл	16,9±4,6	17,3±4,5	21,3±4,3
Qmax, мл/сек	7,5±2,4	13,5±2,1*	16,4±4,1*
Объем простаты, см ³	42,0±9,0	37,8±7,1	35,9±6,2
Объем остаточной мочи, мл	58,5±6,2	39±9,0*	18±4,8**
ПСА, нг/мл	1,9±1,4	-	1,6±0,6

Примечание: * - $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ по сравнению с показателями до лечения

Таблица 3. Результаты обследования пациентов контрольной группы

Показатель	Исходные данные n=50	Через 2 месяца наблюдения, n=50	Через 6 месяцев наблюдения, n=36
IPSS, балл	18,1±3,2	18,4±2,9	24,9±4,0*
QoL, балл	2,8±0,8	2,8±0,5	4,7±4,0*
NIH- CPSI, балл	17,1±3,3	17,3±2,5	30,5±6,7*
МИЭФ – 5, балл	14,3±4,5	14,2±4,6	7,9±5,0
Qmax, мл/сек	7,4±1,9	7,1±1,4	5,8±1,6
Объем простаты, см ³	40,4±5,5	47±5,2	53,7±6,2*
Объем остаточной мочи, мл	45,6±7,2	48,7±4,9	55,8±7,6
ПСА, нг/мл	1,9±1,6	-	2,5±1,5

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными

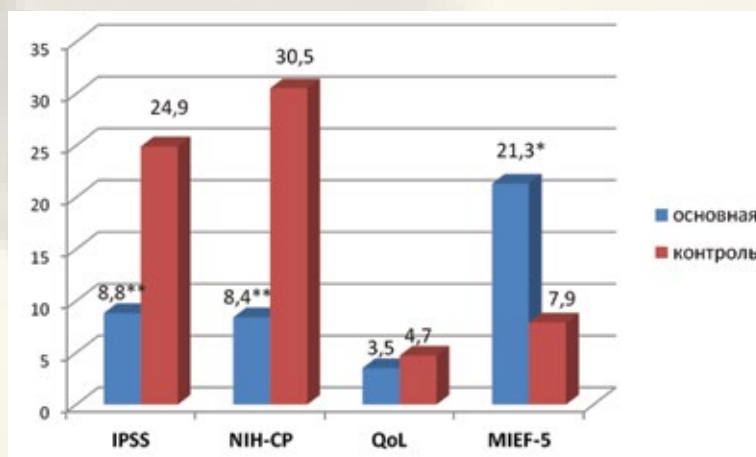
симптоматика значительно ухудшается за счет достоверного увеличения объема предстательной железы. После 6 месяцев еще 10 пациентов были направлены на хирургическое лечение ДГПЖ в связи с ухудшением состояния и нарастающими дизурическими явлениями.

На рисунке 1 мы привели сравнительные данные, полученные у пациентов обеих групп через 6 месяцев наблюдения при заполнении опросников. Как видно, при приеме препарата Простамол®Уно наблюдалось достоверное улучшение мочеиспускания и снижение СНМП. Также отмечалось повышение оценки эректильной функции, что, по-видимому, связано с повышением сексуальной активности пациентов после исчезновения дизурических явлений, а не с действием самого препарата.

Среднее значение уровня ПСА у пациентов контрольной группы через 6 месяцев увеличилось с 1,9 до 2,5 нг/мл, однако данное изменение не было статистически достоверным.

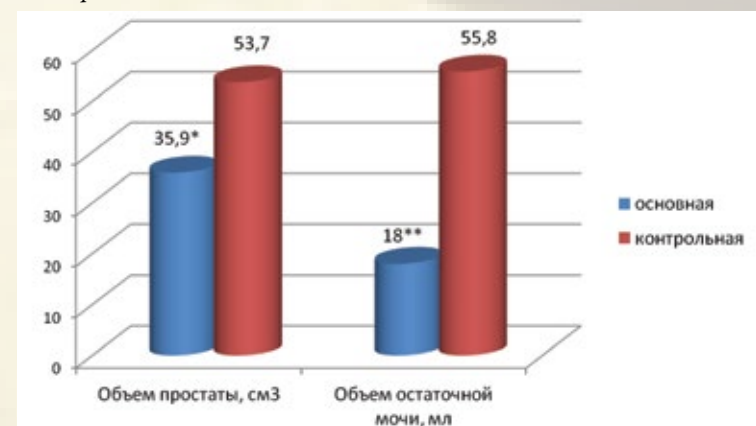
Улучшение мочеиспускания было подтверждено достоверной разницей среднего показателя Qmax, который в основной группе через 6 месяцев составил 16,4 мл/сек, тогда как в контрольной группе 5,8 ($p < 0,001$).

На рисунке 2 отображена сравнительная характеристика объемов простаты и остаточной мочи у исследуемых пациентов.



Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$

Рисунок 1. Изменения показателей субъективной оценки качества жизни, мочеиспускания и сексуальной функции у исследуемых пациентов в сравнительном аспекте



Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$

Рисунок 2. Сравнительная характеристика изменений объема предстательной железы и остаточной мочи у исследуемых пациентов

Как видно, прогрессирование ДГПЖ и нарастание симптомов хронической задержки мочи при отсутствии медикаментозного лечения достоверно доказано.

Выводы

Таким образом, нами была изучена эффективность применения препарата Простамол®Уно у пациентов с впервые выявленной ДГПЖ и умеренными нарушениями мочеиспускания. Достоверно доказано, что при применении препарата достоверное улучшение скорости

потока мочи наблюдается уже через 2 месяца приема, а такие изменения, как уменьшение объема простаты и остаточной мочи наблюдаются через 6 месяцев. Систематический прием Простамол®Уно значительно и достоверно улучшает качество жизни мужчин, страдающих ДГПЖ, и позволяет избежать хирургического лечения. Это подтверждается достоверным уменьшением количества баллов по шкалам IPSS и NIH-CР у пациентов, принимавших препарат. У пациентов контрольной группы

данные изменения не встречались.

Безопасность длительного приема Простамол®Уно была также подтверждена тем, что уровень ПСА в крови через 6 месяцев не увеличился, т.е. отсутствовали признаки прогрессии или малигнизации ДГПЖ.

В результате проведенного исследования нами сделан вывод, что препарат Простамол®Уно является эффективным и безопасным средством «первой линии» медикаментозного лечения впервые выявленной ДГПЖ.

Список литературы:

1. Sarma A.V., Jacobson D.J., McGree M.E., Roberts R.O., Lieber M.M., Jacobsen S.J. A population based study of incidence and treatment of benign prostatic hyperplasia among residents of Olmsted County, Minnesota: 1987 to 1997. // J Urol, 2005 – Vol.173(6) – pp. 2048-2053
2. Garraway W.M., Collins G.N., Lee R.J. High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community // Lancet, 1991. – Vol. 338. – P. 469.
3. Stroe S.A., Elliott S.P., Smith A., Wei J.T., Wilt T.J., Saigal C.S. Urologic Diseases in America Project. Urologist practice styles in the initial evaluation of elderly men with benign prostatic hyperplasia. // Urology, 2011 – Vol. 77(3) – pp.535-540.
4. Oelke, M., Bachmann, A., Descazeaud, A., Emberton, M., Gravas, S., Michel, M.C. et al. Guidelines on the treatment of non-neurogenic male LUTS. EAU online Guidelines. Available at: http://www.uroweb.org/gls/pdf/12_Male_LUTS.pdf - 2011.
5. Debruyne F., Boyle P., Calais da Silva F., Gillenwater J.G., Hamdy F.C., Perrin P., et al. Evaluation of the clinical benefit of Permixon and tamsulosin in severe BPH patients – PERMAL study subset analysis. // Prog Urol, 2004 - 14 – pp. 326–331.
6. Carraro J.C., Raynaud J.P., Koch G., Chisholm G.D., Di Silverio F., Teillac P., et al. Comparison of phytotherapy (Permixon) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: a randomized international study of 1,098 patients. // Prostate, 1996 - № 29 – pp. 231–240.
7. Gerber G.S., Kuznetsov D., Johnson B.C., Burstein J.D. (2001) Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of saw palmetto in men with lower urinary tract symptoms. Urology 58 – pp. 960–964.
8. Giannakopoulos X., Baltogiannis D., Giannakis D., Tasos A., Sofikitis N., Charalabopoulos K., et al. The lipidosterolic extract of *Serenoa repens* in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a comparison of two dosage regimens. // Adv Ther, 2002 - № 19 – pp. 285–296
9. Marks L.S., Partin A.W., Epstein J.I., Tyler V.E., Simon I., Macairan M.L., et al. Effects of a saw palmetto herbal blend in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. // J Urol, 2000 - № 163 – pp. 1451–1456.
10. Murray M.T., Pizzorno J. Encyclopedia of Natural Medicine. John Bastyr University Publishing: Seattle, 1994.
11. Buck A.C. Is there a scientific basis for the therapeutic effects of *Serenoa repens* in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. // J Urol, 2004 - № 172 – pp. 1792–1799.
12. Bayne C.W., Donnelly F., Chapman K., Bollina P., Buck C., Habib F. A novel coculture model for benign prostatic hyperplasia expressing both isoforms of 5 alpha-reductase. // J Clin Endocrinol Metab, 1998 - № 83 – pp. 206–206.
13. Breu W., Hagenlocher M., Redl K., Tittel G., Stadler F., Wagner H. Anti-inflammatory activity of sabal fruit extracts prepared with supercritical carbon dioxide. In vitro antagonists of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase metabolism. // Arzneimittelforschung, 1992 - № 42 – pp. 547–551.
14. Tarayre J.P., Delhon A., Laouessergues H., Stenger A., Barbara M., Bru M., et al. Anti-edematous action of a hexane extract of the stone fruit of *Serenoa repens* Bartr. // Ann Pharm Fr, 1983 - № 41 – pp. 559–570.
15. Vacherot F., Azzouz M., Gil-Diez-De-Medina S., Colombel M., De La Taille A., Lefrere Belda M.-A., et al. Induction of apoptosis and inhibition of cell proliferation by the lipido-sterolic extract of *Serenoa repens* (LSEsR, Permixon®) in benign prostatic hyperplasia. // Prostate, 2000 - № 45 – pp. 259–259.
16. Hill B., Kyprianou N. Effect of Permixon on human prostate cell growth: lack of apoptotic action. Prostate, 2004 - № 61 – pp. 73–80.
17. Wilt T.J., Ishani A., Rutks I., MacDonald R. Phytotherapy for benign prostatic hyperplasia // Public Health Nutr, 2000 - № 3(4A) – pp. 459–72.
18. Giulianelli R., Pecoraro S., Sepe G., Leonardi R., Gentile B.C., Albanesi L., Brunori S., Mavilla L., Pisanti F., Giannella R., Morello P., Tuzzolo D., Coscione M., Galasso F., D'Angelo T., Ferravante P., Morelli E., Miragliuolo A.; Cooperative Ur.O.P Group. Multicentre study on the efficacy and tolerability of an extract of *Serenoa repens* in patients with chronic benign prostate conditions associated with inflammation // Arch Ital Urol Androl. 2012 - №84 (2) – pp. 94-98.
19. Винаров А.З., Аляев Ю.Г., Аполихин О.И. и др. Результаты трехлетнего клинического исследования по изучению эффективности и безопасности препарата Простамол уно у больных с начальными проявлениями аденомы предстательной железы и риском прогрессирования // Урология, 2010 - №6 – с.3-10.
20. Школьников М.Е., Кривобородов Г.Г., Ефремов Н.С. Результаты четырехлетнего применения препарата Простамол уно у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Эффективная фармакотерапия, 2011 - №3 – с.3-6



Простамол® УНО

Лечение расстройств
мочеиспускания при ДГПЖ



Исследование степени уроселективности препарата Омник (тамсулозин) и его генерических аналогов



Пушкарь Д.Ю.¹, Белоусов Ю.Б.², Раснер П.И.¹, Духанин А.С.², Манешина О.А.²
¹ГОУ ВПО МГМСУ Росздрава, ²ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, г. Москва

В течение последних лет наблюдается стойкая всемирная тенденция увеличения доли генерических лекарственных средств на фармацевтическом рынке [1]. Напомним, что генерическими, или воспроизведенными, препаратами называются лекарственные средства, идентичные во всех отношениях оригинальному препарату, по качеству и количеству составляющих ингредиентов, дозировке и биоэквивалентности, которые производятся без лицензии компании-производителя оригинального препарата и выпускаются на рынок после истечения срока патентной защиты или других эксклюзивных прав.

Пушкарь Дмитрий Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии, заслуженный врач РФ, член президиума Российского Общества Урологов, Главный учёный секретарь Российского Общества Урологов, главный уролог Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Автор более 700 научных работ, 24 монографий и руководств (5 из которых в соавторстве с ведущими западными урологами и опубликованы на английском языке в Европе и США), 32 видеофильмов, имеющий 5 патентов РФ. Под его руководством защищено 20 кандидатских диссертаций и выполняется 4 докторских диссертации.

Пушкарь Д. Ю. входит в состав Европейской Ассоциации Урологов, является членом Общества по удержанию мочи, членом Международного Урологического Консилиума. Входит в состав правления Европейской Школы Урологов (первый и единственный из России и стран СНГ) и Восточно-Европейской экспертной комиссии по эректильной дисфункции. С 1990 г. является одним из первых российских ученых, приглашенным лектором в крупнейшие институты и клиники Франции, Италии, США, Израиля, Швейцарии, Польши, Великобритании, Испании, Австрии, Ливана, Турции. С 1997 г. приглашенный консультант клиники урологии Ньюман госпиталь, Канзас США. Первый специалист из РФ, вошедший в Американскую урологическую ассоциацию и приглашенный в научный комитет Международного Общества Урологов.

В 2003 г. избран «Человеком года» в российском интернет-портале «Рамблер».

С 2004 года осуществляет подготовку врачей урологов в регионах РФ в рамках курсов – Современная урология – совместно с ведущими урологами Европы.

В 2006 г. получил премию лучшим врачам России «Призвание».

В 2010 г. награжден Международной премией «Профессия – Жизнь» в номинации «За личный вклад в развитие современной урологии».

Пушкарь Д.Ю. является единственным из России рецензентом ведущего медицинского издания «Европейская урология», членом редакционной коллегии журнала «Урология».

Оригинальный препарат – это впервые синтезированное и прошедшее полный цикл доклинических и клинических исследований лекарственное средство, представляющее собой несомненный шаг вперед в какой-либо фармакотерапевтической группе. Процесс его создания очень дорогостоящий, поскольку начинается с синтеза молекулы, продолжается в экспериментальных исследованиях на животных (изучается выраженность фармакологического эффекта, токсичность, мутагенность, тератогенность) и завершается испытаниями на здоровых добровольцах и пациентах, страдающих болезнью, для лечения которой создается лекарство. После окончания срока действия патента лекарство становится международным достоянием, т.е. действующее начало препарата и его лекарственные формы могут быть на законных основаниях воспроизведены другими компаниями. Конечно, оригинальные препараты воспроизводятся только в том случае, если за срок, отведенный патентной защитой, они подтверди-

ли свою высокую эффективность и практическую ценность в клинических исследованиях и широкой клинической практике. Именно это является критерием отбора для воспроизводства другими компаниями.

Эквивалентность генерических и оригинальных препаратов – актуальная проблема, дискутируемая не только фирмами-производителями (что вполне закономерно), но и практичными врачами, организаторами здравоохранения и лекарственного обеспечения. Доказательства терапевтической эффективности оригинального препарата получают в сравнении с плацебо или эталонным препаратом соответствующей фармакологической группы в крупных многоцентровых клинических исследованиях с участием сотен, а иногда и тысяч пациентов.

Производство генериков, с одной стороны, позволяет снизить стоимость лекарственного препарата и повысить доступность лекарственной помощи. Однако не нужно забывать, что стоимость генериков меньше, чем брендов, за счет использования недорогих субстанций и упаковочных материалов, изменения количественного и качественного состава вспомогательных веществ, в значительной мере определяющих фармакокинетические параметры и профиль безопасности препарата [1]. Существенно более низкая стоимость генерика может быть связана с тем, что, производя генерик после окончания срока патентной защиты оригинального препарата, фирма не проводит крупных и дорогостоящих исследований по доказательству эффективности активно действующего начала [2]. В соответствии с существующим законодательством для подтверждения эффективности и безопасности генерика не требуется проведения доклинических и клинических исследований.

Сегодня объем продаж воспроизведенных лекарственных препаратов в мире продолжает увеличиваться, составляя в США около 25%, в Германии 35%, в Великобритании и Венгрии по 55%, в России 78%, в Польше 61%, в Словакии 66%. Однозначно утверждать, что «засилье» генериков характерно только для развивающихся государств, нельзя, однако в

постсоциалистических странах доля генерических препаратов действительно больше, чем в Западной Европе (исключение составляет Великобритания).

Цель нашего исследования состояла в том, чтобы в эксперименте провести сравнительную оценку «уроселективности» оригинального препарата тамсулозина (Омник) и его генерических аналогов (Гиперпрост, Ревокарин, Тамсулон-ФС и Фокусин), так как уроселективность определяет клиническую эффективность и безопасность тамсулозина у пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты (ДГП). Для начала несколько слов о ДГП, α -адреноблокаторах и уроселективности. Согласно данным литературы, симптомы ДГП могут проявляться в 40-50 лет [3] и обнаруживаются почти у половины мужчин, достигших 60-летнего возраста [4]. Эти данные подтверждаются и результатами гистологических исследований: признаки ДГП обнаруживаются у 50% мужчин в возрасте 60 лет и у 9 из 10 мужчин старше 80 лет [5]. В нашей стране проведенные эпидемиологические исследования показали, что в возрасте 40-49 лет частота ДГП встречается в 11% случаев, а в возрасте 80 лет распространенность заболевания достигает 81% [3].

Более ста лет назад были приняты первые попытки хирургического лечения ДГП, и в настоящее время в распоряжении урологов имеется большое количество методов оперативной коррекции нарушения мочеиспускания при ДГП. «Золотым стандартом» хирургического лечения ДГП во всем мире является трансуретральная резекция предстательной железы (ТУРП). Имеющиеся у нас сегодня данные красноречиво свидетельствуют, что даже хорошо выполненная ТУРП не всегда оправдывает ожидания пациентов, может сопровождаться грозными интра- и послеоперационными осложнениями и не гарантирует больного от необходимости повторной операции по прошествии некоторого времени [5]. В последние годы медикаментозная терапия расстройств мочеиспускания, обусловленных ДГП, находит все более широкое применение. С одной стороны, это связано с появлением новых лекарственных препаратов, а

с другой – с расширением показаний к медикаментозной терапии и одновременной возможностью наблюдения за больными. В настоящее время препаратами первого выбора медикаментозной терапии больных с ДГП, сопровождающейся симптомами нарушения мочеиспускания (СНМП), являются α_1 -адреноблокаторы (α_1 -АБ). Эффективность и безопасность лечения этой группой препаратов доказана в многочисленных международных и отечественных рандомизированных многоцентровых клинических исследованиях в течение более 10 лет [6]. α -Адреноблокаторы (α -АБ) воздействуют на α -адренорецепторы (α -АР) и, оказывая блокирующее влияние, улучшают симптомы динамической обструкции, лежащие в основе жалоб пациентов с ДГП.

С помощью фармакологических и молекулярно-биологических исследований ученым удалось выделить три подтипа α_1 -АР: α_{1A} , α_{1B} и α_{1D} . α_{1A} -Адренорецепторы расположены в ткани предстательной железы и простатической части уретры и составляют около 70% всех α_1 -АР в этой области. α_{1D} -АР расположены в мочевом пузыре и иннервирующих его органах. α_{1B} -Подтип расположен в стенках крупных кровеносных сосудов. Таким образом, селективность препарата к α_{1A} -подтипу адренорецепторов (иначе говоря, его уроселективность) определяет положительный эффект при лечении ДГП. Активностью α_{1B} -подтипа объясняются колебания артериального давления (АД) и, соответственно, наличие побочных эффектов при применении препаратов этой группы у урологических больных. Чем выше сродство препарата к α_{1A} -подтипу адренорецепторов, тем больше его уроселективность [6].

Исследования по изучению селективных подтипов α_1 -рецепторов способствовали появлению нового препарата из группы α -АБ, характеризующегося суперселективным действием на α_{1A} -подтип рецепторов, – тамсулозин. Обладая равной эффективностью с другими препаратами этой группы, тамсулозин лишен гипотензивного эффекта, что является причиной меньшего количества побочных воздействий, возникающих на фоне его применения. Эта особенность позволяет назна-

чать тамсулозин без предварительного титрования дозы, необходимой большинству α_1 -АБ [7].

Тамсулозин: краткая фармакокинетическая характеристика

Тамсулозин снижает тонус гладкой мускулатуры предстательной железы, шейки мочевого пузыря, простатической части уретры, улучшает отток мочи, уменьшает симптомы обструкции и раздражения мочевыводящих путей при ДГП. Терапевтический эффект препарата развивается через 2 нед. Это достигается за счет селективной блокады постсинаптических α_{1A} -АР гладкой мускулатуры предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатической части уретры. Способность блокировать α_{1A} -АР в 20 раз больше по сравнению с действием на α_{1B} -АР гладкой мускулатуры сосудов (влияние на системное АД незначительно).

После приема внутрь тамсулозин практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – абсорбция более 90%. Связывание с белками плазмы крови (преимущественно с α_1 -гликопротеином) составляет 94-99%, распределяется по объему крови и внеклеточной жидкости (объем распределения 0,2 л/кг). Медленно биотрансформируется в печени при участии цитохрома P-450 с образованием активных метаболитов (сохраняют селективность к α_{1A} -АР), в плазме циркулирует в основном в неизменном виде. $T_{1/2}$ –9–13 ч у здоровых добровольцев, 14–15 ч – у пациентов при лечении. Прием пищи увеличивает биодоступность и величину C_{max} , уменьшает время достижения C_{max} . C_{max} достигается через 4–5 ч (при приеме натощак) или 6–7 ч (при приеме вместе с пищей). Равновесная концентрация

устанавливается к 6-му дню курсового приема, ее пиковые значения на 60–70% превышают C_{max} после однократного приема внутрь. Выводится преимущественно почками в виде конъюгатов метаболитов с глюкуроновой и серной кислотами (10% – в неизменном виде), частично – с фекалиями [8].

Материалы и методы

Фаза 1 этого исследования состояла в том, чтобы в эксперименте провести сравнительную оценку уроселективности оригинального препарата тамсулозина (Омник) и его генерических аналогов (Гиперпрост, Ревокарин, Тамсулон-ФС и Фокусин), так как уроселективность определяет клиническую эффективность и безопасность тамсулозина у пациентов с ДГП. Селективность тамсулозина к α_1 -АР и конкретно α_{1A} - α_{1D} -подтипам была доказана в ряде экспериментальных исследований [9]. В фазе 1 нашего исследования мы сравнивали показатели относительного сродства избирательных антагонистов тамсулозина к α -АР и величину константы ингибирования на ткани простаты и аорты крыс.

Фаза 2. В фазе 2 оценивали сравнительную способность тестируемых образцов тамсулозина вытеснять меченый празозин из комплекса с α_1 -АР биоптатов пациентов. В работе был использован биопсийный материал 25 пациентов с ДГП. Цель этого исследования заключалась в том, чтобы оценить параметры специфического связывания лигандов α -АР биоптатов простаты пациентов с ДГП с оригинальным препаратом тамсулозина (Омник), ЗАО «Астеллас Фарма» и генерических препаратов тамсулозина.

Экстрагирование активного вещества (тамсулозина) из капсул

Каждую капсулу исследуемых препаратов (А–Е) помещали в 50 мл

среды растворения, предварительно термостатированной при температуре $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Здесь и далее тамсулозин, полученный из исследуемых препаратов, обозначен следующим шифром: (А) – Омник; (В) – Гиперпрост; (С) – Ревокарин; (D) – Тамсулон-ФС; (Е) – Фокусин.

Через 5 ч после начала инкубации отбирали аликвоты по 1 мл раствора. Скорость вращения мешалки 100 об/мин. Объем среды растворения 50 мл.

Температура среды растворения $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Среда растворения: 6,8 г однозамещенного фосфата калия и 1,4 г натрия гидроксида на 100 мл бидистиллированной воды. Доводят объем раствора до 1000 мл и перемешивают. Получают раствор, значение рН которого составляет около 7,2.

Количество тамсулозина, перешедшего в среду растворения, определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Оценка специфического связывания лигандов α -АР

Гомогенаты ткани простаты крыс инкубировали в присутствии различных концентраций [^3H] празозина в среде, содержащей Tris-HCl буфер 50 mM (pH 7,5), в течение 30 мин при 25°C по методу, описанному S. Yamada и соавт. (J Pharmacol Exp Ther 1987; 242: 326-30). Реакцию останавливали путем фильтрации на Whatman GF/B. Специфическое связывание меченого празозина определяли как разность между радиоактивностями проб с наличием и без 10 мкМ фентоламина.

В работе использован [^3H] Prazosin (3,03 TBq/mmol) производства компании «Dipont-NEN».

Определение относительного сродства избирательных антаго-

Таблица 1. Конкурентный анализ: значения константы ингибирования изученных образцов (А – Е)

Объект	Ki (нМ)				
	А	В	С	D	Е
Простата	2,4±0,2	2,8±0,3	2,9±0,3	2,8±0,2	3,0±0,4
Аорта	8,5±0,5	6,0±0,9	7,4±0,6	9,3±0,7	7,7±0,8

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: А – Омник, В – Гиперпрост, С – Ревокарин, D – Тамсулон-ФС, Е – Фокусин.

Таблица 2. Конкурентный анализ: величина относительной связывающей активности изученных образцов (А – Е)

Объект	RO (%)				
	А	В	С	Д	Е
Простата	75±6	60±5	59±6	63±4	53±5
Аорта	18±2	21±3	26±3	17±2	29±3

нистов исследуемых α -АР (X)

Оккупацию α -АР исследуемыми соединениями рассчитывали по формуле:

$$RO (\%) = \left[\frac{B_{max(control)} - B_{max(X)}}{B_{max(control)}} \right] \times 100,$$

где X – исследуемое вещество.

Величину константы ингибирования (Ki) вычисляли по формуле:

$$Ki = IC_{50} / (1 + L / K_d),$$

где IC_{50} – концентрация исследуемого образца (X), при которой количество комплексов празозина с АР составляет 50% от контрольных значений (в отсутствие в среде инкубации X); L – равновесная концентрация меченого празозина; K_d – равновесная константа диссоциации комплекса празозин-АР, равная 68 ± 10 нМ.

Результаты

Фаза 1

В первой серии экспериментов определяли избирательную связывающую способность – этот показатель отражает способность препаратов тамсулозина селективно связываться с α_1 -АР. Для этого использовали две тест-системы: в одной объектом исследования служил гомогенат ткани простаты крыс (α_{1A} -АР), в другой – гомогенат ткани грудной аорты крысы (α_{1B} -АР). Полученные результаты представлены в табл. 1.

Как видно из формулы вычисления Ki, существует прямая зависимость между концентрацией препарата, при которой количество комплексов празозина с АР составляет 50% от контрольных значений, и величиной константы ингибирования (Ki). То есть, чем больше концентрация препарата, необходимая для вытеснения празозина из связи с рецепторами, тем выше значение Ki и меньше сродство препарата к α_{1A} -АР. И, соответственно, чем меньше значение Ki, тем более выражен показатель сродства тамсулозина к α_{1A} -АР. Как продемонстрировано на

рисунке, минимальное значение Ki и, соответственно, большее значение уроселективности характерно для Омника, а наименьшее – для Фокусина.

Видно, что все изученные образцы проявляют высокую тропность по отношению к α_{1A} -подтипу АР простаты – значения Ki в первой тест-системе (образцы ткани простаты – α_{1A} -АР) в 2–3 раза меньше, чем во второй тест-системе (ткань аорты – α_{1B} -АР). Другими словами, аффинитет к α_{1B} -подтипу АР гладкомышечных клеток аорты исследуемых соединений значительно ниже.

Во второй серии экспериментов оценивали сравнительную способность тестируемых образцов вытеснять меченый празозин из комплекса с α_1 -АР простаты и аорты. Экспериментальные данные суммированы в табл. 2.

При оценке относительной связывающей способности степень оккупации α_{1A} -АР будет тем выше, чем больше значение RO. Соответственно, как показано на рисунке, наибольшей степенью оккупации α_{1A} -АР обладает Омник, меньшие значения характерны для Гиперпроста, Ревокарина и Тамсулона и наименьшей аффинностью обладает Фокусин. Установлено, что способность изученных образцов вытеснять празозин в различных тест-системах существенно отличается. В зависимости от избирательной связывающей активности, оцениваемой по величине RO, исследуемые образцы располагаются в ряду (простат крыс): Омник > Тамсулон-ФС > Гиперпрост > Ревокарин > Фокусин. На аорте крыс достоверных отличий величины относительной связывающей способности не получено.

По результатам проведенного исследования были сделаны следующие выводы:

1. Все исследуемые образцы обладают тропностью по отношению к α_{1A} -подтипу АР простаты крыс.

2. Сродство исследуемых образцов к АР простаты крыс, оцениваемое по величине Ki, находится в диапазоне 2,2–3,2 нМ, достоверные отличия не отмечены.

3. В зависимости от избирательной связывающей активности, оцениваемой по величине RO, исследуемые образцы располагаются в ряду: Омник > Тамсулон-ФС > Гиперпрост > Ревокарин > Фокусин.

4. В опытах in vitro исследуемые образцы имеют сходный аффинитет к α_{1A} -рецепторам простаты крыс, но отличаются по способности конкурентно вытеснять меченый празозин их комплекса с АР. Полученные данные свидетельствуют о возможных различиях фармакологической эффективности тестируемых препаратов тамсулозина в условиях in vivo.

Фаза 2

Как известно, результаты экспериментальных исследований, выполненных на животных, не всегда могут быть экстраполированы на человеческую популяцию. Поэтому проведенное экспериментальное исследование рассматривалось нами как пилотный проект, и сразу после получения первых результатов нами было запланировано проведение исследования по изучению взаимодействия α_{1A} -АР биоптатов простаты пациентов с ДГП с оригинальным и генерическими препаратами тамсулозина.

Цель этого исследования заключалась в том, чтобы оценить параметры специфического связывания лигандов α -АР биоптатов простаты пациентов с ДГП с оригинальным препаратом тамсулозина – Омник (ЗАО «Астеллас Фарма») и генерических препаратов тамсулозина – Ревокарин («Фармпроект», Россия), Фокусин («Зентива», Чешская Республика), Гиперпрост («МакизФарма», Россия) и Тамсулон-ФС («Фармсинтез», Россия).

При оценке относительной связывающей способности степень ок-

Таблица 3. Конкурентный анализ: величина относительной связывающей активности изученных образцов (А – Е)

Уровень ПСА, нг/мл	RO (%)				
	А	В	С	Д	Е
<4, (n=4)	69–85 (77±8)	53–65 (59±6)	54–66 (60±6)	57–71 (64±7)	63–73 (68±5)
4,0≤ПСА<10, (n=17)	53–63 (58±5)	42–50 (46±4)	39–49 (44±5)	44–56 (50±6)	47–55 (51±4)
≥10, (n=4)	39–51 (45±6)	34–44 (39±5)	31–45 (38±7)	36–50 (43±7)	34–46 (40±6)

Примечание. Максимальная концентрация участков связывания празозина тканью простаты составляет 17,5±2,4 фмоль/мг белка. Приведены значения доверительного интервала при $p=0,05$.

купации α_{1A} -АР будет тем выше, чем больше значение RO. Соответственно, как видно из приведенных в табл. 3 результатов, наибольшей аффинностью к α_{1A} -АР обладает оригинальный препарат Омник.

В зависимости от уровня простатоспецифического антигена (ПСА) пациенты были разделены на 3 группы, полученные данные суммированы в табл. 3. Максимальное из исследованных образцов средство тамсулозина (Омник) отмечено во всех трех группах больных.

В группе пациентов с ДГП и уровнем ПСА<4 нг/мл значение относительной связывающей способности, отражающей степень оккупации α_{1A} -АР, было максимальным для Омника, достоверные отличия были получены при сравнении Омника с Гиперпростом и Ревокарином.

Во второй группе пациентов с уровнем ПСА в пределах 4,0–10 нг/мл наибольшее значение степени оккупации α_{1A} -АР также было характерно для Омника. У Омника было выявлено достоверно более высокое значение относительной избирательной способности по сравнению с Гиперпростом и Ревокарином (рис.).

В третью группу включали пациентов со значением ПСА>10 нг/мл. Достоверных отличий между препаратами получить не удалось, что, вероятно, обусловлено малым числом выборки. Однако сохранялась выявленная ранее тенденция – максимальное значение аффинности тамсулозина к α_{1A} -АР было вновь показано для оригинального препарата. Таким образом, результаты проведенного исследования позволили нам сделать вывод о том, что максимальная избирательная связывающая способность во всех трех группах была у оригинального препарата Омник по сравнению с остальными генерическими препаратами тамсулозина.

В зависимости от избирательной связывающей активности, оцениваемой по величине RO, и уровня ПСА, исследуемые образцы тамсулозина располагались в ряду:

ПСА<4,0 нг/мл:
А>Е>Д>С>В;
4,0≤ПСА<10 нг/мл:
А>Е>Д>В>С;
ПСА≥10,0 нг/мл:
А>Д>Е>В>С.

Заключение

Увеличение доли генерических препаратов на современном фарма-

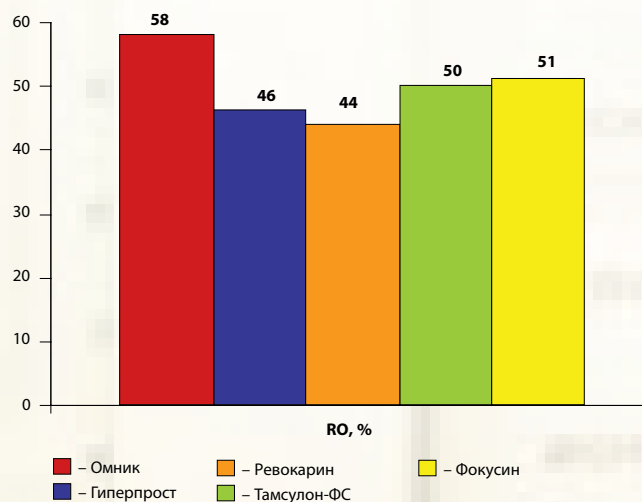


Рисунок. Величина связывающей способности (RO) у пациентов с 4<ПСА<10 нг/мл

цевтическом рынке наряду с их ценовой привлекательностью заставляет искать пути рациональной оценки сопоставимости оригинальных лекарственных средств, которые с максимальной степенью достоверности могли бы свидетельствовать о высоком качестве воспроизведенного образца. Известно, что изучение только биологической эквивалентности не всегда свидетельствует о сопоставимой терапевтической эквивалентности препарата и сходном профиле его безопасности. Проведение крупномасштабных клинических исследований по изучению сравнительной эффективности оригинального препарата и его генериков не всегда возможно. Одной из альтернатив может являться изучение средства препаратов к рецепторам. Проведенная серия сравнительных исследований по изучению связывания препаратов тамсулозина (оригинального препарата Омник и его генериков) с α -АР позволила установить различия в уроселективности препаратов тамсулозина. Для оригинального препарата тамсулозина Омник было характерно максимальное сродство к α_{1A} -АР как по показателю относительной связывающей активности тамсулозина, так и по значениям константы ингибирования. Очевидно, что для большей клинической значимости научных результатов необходимо проведение дальнейших исследований с изучением уроселективности действия препаратов тамсулозина у пациентов с ДГП в условиях in vivo.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Consilium Medicum» том 11 / №7, 2009

Нефротоксичные лекарства – общие алгоритмы, детализация по основным группам препаратов (Клинические рекомендации KDIGO по применению рентгеноконтрастных препаратов и ряда лекарственных средств)

Ежегодная встречаемость острого почечного повреждения (ОПП) достигает 2000–3500 больн./млн, т.е. в течение года около 0,2–0,3% всего населения переносит острое почечное повреждение различной этиологии. С острым почечным повреждением могут столкнуться врачи всех специальностей – как терапевтических, так и хирургических. ОПП само по себе является довольно серьезным синдромом, который может быть связан как с краткосрочной угрозой жизни больного, так и с долгосрочным риском развития хронической почечной недостаточности. Острое почечное повреждение также вызывает ухудшение течения основного заболевания, может приводить к развитию кардиоренального синдрома 3-го типа, и связано с высокой стоимостью лечения пациентов. При этом у части больных развития острого почечного повреждения можно избежать, в первую очередь – за счет минимизации приема нефротоксичных препаратов.

Можно выделить несколько основных классов лекарственных препаратов, которые имеют потенциально нефротоксическое действие. Безусловно, этот список не исчерпывается приведенными на слайде и обсуждаемыми далее медикаментами, он намного шире. Перечисленные группы препаратов содержат часто используемые классы лекарств, часть из которых, к тому же, можно купить без рецепта в любой аптеке.

Следует специально сказать о применении потенциально нефротоксических препаратов у больных с уже имеющейся хронической болезнью почек (ХБП). Результаты многолетнего наблюдения в исследовании AASK демонстрируют, что почти у 8,5% больных с ХБП отмечаются эпизоды резкого снижения скорости клубочковой фильтрации, т.е. имеет место наложение острого почечного повреждения на хроническую почечную недостаточность. Поэтому в отношении пациентов с хронической болезнью почек требуется особое внимание к потенциальному нефротоксическому действию лекарственных препаратов, вза-

имодействию лекарств, и при необходимости – к ликвидации гиповолемии перед назначением диагностических исследований или назначении медикаментов, оказывающих воздействие на внутривенную гемодинамику. Более того, поскольку многие потенциально нефротоксические препараты находятся в безрецептурном отпуске, сам пациент должен знать перечень этих препаратов, а перед началом приема любых новых медикаментов (включая растительные препараты и пищевые добавки) – проконсультироваться с нефрологом.

Общие принципы при назначении потенциально нефротоксических препаратов:

- Тщательно взвесить риски и преимущества приема лекарственного препарата у данного больного. Ряд потенциально нефротоксичных препаратов имеет сравнимые по эффективности аналоги без побочного действия на почки.
- Пациент с хронической бо-

лезнью почек должен проконсультироваться с врачом перед приемом любых лекарств, включая препараты безрецептурного отпуска и пищевые добавки.

- При назначении лекарств необходимо учитывать скорость клубочковой фильтрации, и в зависимости от нее уменьшать для ряда препаратов дозу и/или кратность приема (поэтому перед приемом потенциально нефротоксичных препаратов обязательно надо определять уровень креатинина крови и рассчитывать скорость клубочковой фильтрации у всех больных).
- После короткого курса приема потенциально нефротоксичных препаратов необходимо повторно определить уровень креатинина крови и рассчитать скорость клубочковой фильтрации, чтобы убедиться в отсутствии острого почечного повреждения у больного.
- У пациентов, длительно принимающих потенциально

нефротоксичные препараты, необходимо регулярно рассчитывать скорость клубочковой фильтрации и определять калий плазмы. Необходимо тщательно мониторировать уровень препарата в крови (ингибиторы кальциневрина, литий).

- При необходимости приема того или иного потенциально нефротоксического препарата необходимо рассмотреть возможность временной отмены уже назначенных больному препаратов, которые могут оказывать воздействие на внутривисцеральную гемодинамику (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, ингибиторы ренина, ингибиторы альдостерона, нестероидные противовоспалительные препараты) или приводить к гиповолемии (диуретики).

Факторы риска развития острого почечного повреждения:

- Пожилой возраст
- Хроническая болезнь почек
- Сердечная недостаточность
- Атеросклероз
- Заболевания печени
- Сахарный диабет
- Гиповолемия
- Прием нефротоксических препаратов

Нестероидные противовоспалительные препараты (НСПВП)

НСПВП являются одним из наиболее часто используемых классов лекарств в общей практике. Поскольку НСПВП находятся в безрецептурном отпуске, всегда надо информировать больного об их возможном нефротоксичном действии и о необходимости минимизации их приема. Кроме того, надо помнить, что больной не всегда обладает достаточным запасом знаний для отнесения назначаемого препарата (или просто порекомендованного знакомыми «хорошего» обезболивающего или

Наиболее часто используемые нефротоксические препараты

- **Нестероидные противовоспалительные препараты** (включая селективные ингибиторы циклооксигеназы 2 типа) – при длительном приеме возможно необратимое снижение почечной функции, при кратковременном – интерстициальный нефрит, ишемия почек.
- **Антибиотики:** аминогликозиды, амфотерицин В, сульфониламиды.
- **Радиоконтрастные препараты** (при коронарографии и т.д.).
- **Иммуносупрессанты:** циклоспорин, такролимус, фикофосфамид, метотрексат.
- **Другие классы препаратов:** иммуноглобулины, препараты лития, цисплатин и другие противоопухолевые препараты.

Быстрое снижение почечной функции

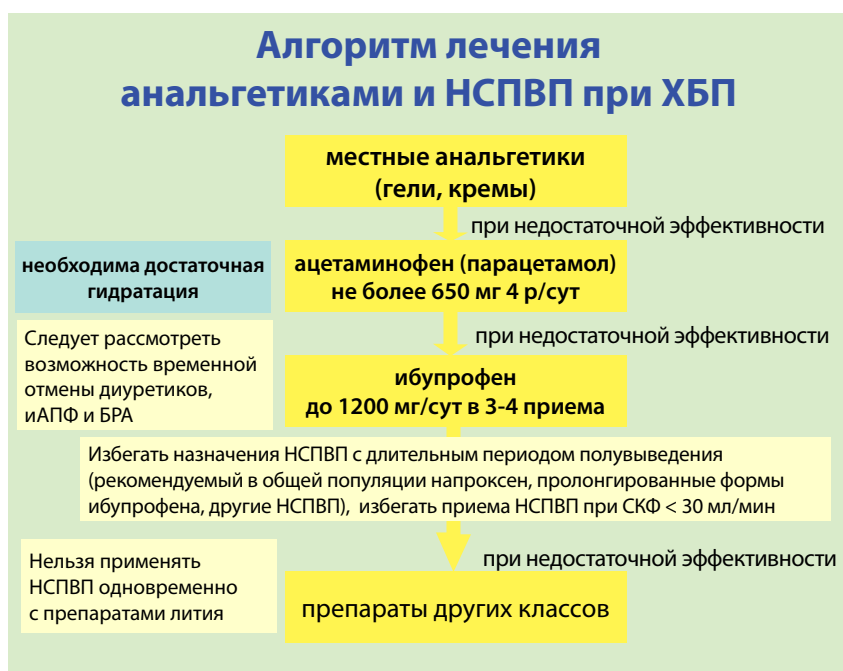


- Отмечается почти у 8,5 % пациентов
- Связана с наложением острой почечной недостаточности на ХПН

«противогриппозного» лекарства) к классу НСПВП. Поэтому перед покупкой или приемом медикаментов пациент обязательно должен читать инструкцию-вкладыш, чтобы узнать о принадлежности того или иного препарата к классу нестероидных противовоспалительных препаратов. Необходимо отметить, что потенциально нефротоксическим действием обладают абсолютно все НСПВП, включая и селективные ингибиторы циклооксигеназы 2 типа.

Основным механизмом нефротоксичности для НСПВП является снижение синтеза про-

стагландинов (которые оказывают вазодилатирующий эффект) в ткани почек, что может привести к повышению тонуса афферентной артериолы почечного клубочка и, соответственно, уменьшению кровотока в клубочке и снижению образования мочи. При этом может развиваться острое почечное повреждение с соответствующими диагностическими критериями. Даже при кратковременном приеме за счет угнетения синтеза вазодилатирующих простагландинов НСПВП могут приводить к повышению артериального давления и уменьшению эффективности



антигипертензивных препаратов, задержке жидкости с возникновением отеков и развитием сердечной недостаточности. При длительном приеме НСПВП может развиваться анальгетическая нефропатия, которая в ряде стран играет весьма существенную роль в структуре терминальной хронической почечной недостаточности.

Поскольку основным показанием к приему НСПВП является болевой синдром, следует сказать, что боль может иметь различные механизмы возникновения, и не всегда требует приема НСПВП. Кроме того, уменьшение дозирова-

ки НСПВП возможно за счет их комбинации с препаратами других классов для терапии боли. Литературы по патогенезу и лечению боли довольно много, в том числе в открытом доступе находится специальный выпуск Русского медицинского журнала по болевому синдрому.

Если клиническая ситуация не позволяет избежать приема анальгетиков и НСПВП, то следует помнить о ступенчатой схеме их назначения (а для больных с хронической болезнью почек – об особенностях по сравнению с общей популяцией), которая нацеле-

на прежде всего на минимизацию развития побочных реакций.

Ступенчатая схема назначения анальгетиков предполагает несколько уровней:

На первом этапе при возможности необходимо начинать с применения местных гелей или кремов с НСПВП, что позволяет избежать системного воздействия, в том числе и развития нефротоксичности.

Если болевой синдром сильно выражен, или применение гелей/кремов с НСПВП недостаточно эффективно, то следующей ступенью является назначение ацетаминофена (парацетамола). Парацетамол оказывает преимущественное воздействие на метаболизм простагландинов в центральной нервной системе, тогда как воздействие на другие системы минимально по сравнению с прочими анальгетиками. В отношении пациентов с хронической болезнью почек следует помнить, что доза ацетаминофена не должна превышать 650 мг 4 раза в сутки. Кроме того, как и при приеме любых медикаментов, прием парацетамола требует адекватного приема жидкости для обеспечения достаточной гидратации и поддержания нормальной внутрисердечной гемодинамики.

При недостаточной эффективности местных препаратов и парацетамола можно назначить НСПВП с минимальными побочными действиями (причем как в отношении нефротоксичности, так и кардиотоксичности). Для общей популяции без хронической болезни почек такими препаратами являются ибупрофен или напроксен. Для пациентов с хронической болезнью почек рекомендуется назначение только ибупрофена как препарата с небольшим периодом полувыведения. Следует также отметить, что даже прием ибупрофена рекомендуется в сниженной дозировке, и *суммарная суточная доза не должна превышать 1200 мг за 3-4 приема*. При приеме ибупрофена следует рассмотреть возможность временной отмены других назна-

ченных препаратов, воздействующих на внутривисочечную гемодинамику (включая ИАПФ, БРА, ингибиторы ренина, блокаторы альдостерона) или потенциально приводящих к гиповолемии диуретиков, для уменьшения риска развития нефротоксического эффекта НСПВП.

При недостаточной эффективности перечисленного выше лечения следует перейти на препараты других классов для лечения болевого синдрома. Следует специально отметить, что прием таких довольно широко распространенных представителей НСПВП, как диклофенак и индометацин, а также других НСПВП с большим периодом полувыведения (т.е. с кратностью приема 1 или 2 раза в сутки) у пациентов с хронической болезнью почек следует избегать.

У пациентов со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/м² следует избегать приема любых НСПВП, применяя для терапии боли медикаменты других классов.

Также следует помнить, что одновременный прием препаратов лития и НСПВП противопоказан, поскольку в этом случае существенно повышается риск нефротоксичности.

Радиоконтрастные препараты

Применяемые при ряде рентгеновских методов исследования радиоконтрастные препараты могут приводить к развитию острого почечного повреждения, прежде всего – среди пациентов с факторами риска развития ОПП (см. выше). Необходимо помнить, что даже у пациентов без хронической болезни почек (т.е. у всех больных) необходима адекватная гидратация – пероральная или внутривенная, в зависимости от оценки риска развития контраст-индуцированной нефропатии. Рекомендации по использованию радиоконтрастных препаратов и меры предотвращения развития контраст-индуцированной

иАПФ и БРА

- иАПФ и БРА могут приводить к развитию острой почечной недостаточности
- Несмотря на возможные побочные эффекты, применение иАПФ и БРА является основным компонентом нефропротективного лечения
- Для минимизации риска побочных эффектов надо назначить иАПФ и БРА под контролем СКФ и калия

нефропатии вошли как в официальные положения KDIGO по лечению ХБП, так и в рекомендации KDIGO по профилактике и лечению ОПП (переведенные на русский язык).

В частности, для пациентов с СКФ менее 60 мл/мин/м² при применении рентгеноконтрастных препаратов необходимо:

- Тщательно взвесить риски и преимущества исследования
- Избегать применения высокоосмолярных рентгеноконтрастных препаратов
- Использовать минимально возможные дозы радиоконтрастного препарата
- При возможности отменить потенциально нефротоксичные препараты перед и после исследования
- Обеспечить адекватную гидратацию до, во время и после исследования
- Рассчитать скорость клубочковой фильтрации через 48-96 часов после введения радиоконтрастного препарата

В отношении использования препаратов, содержащих гадолиний:

- Крайне не рекомендуется использовать гадолиний-содержащие препараты при СКФ <15 мл/мин/1,73м²

- В случае необходимости использования гадолиний-содержащих препаратов при СКФ <30 мл/мин/1,73м² рекомендуется использовать макроциклические хелированные формы.

Антибиотики

Целый ряд антибиотиков обладают потенциально нефротоксическим эффектом и могут приводить к развитию острого почечного повреждения. Прежде всего это относится к аминогликозидам, амфотерицину В и сульфаниламидам. При возможности следует выбирать сравнимые по антибактериальной эффективности аналоги этих препаратов без нефротоксического эффекта. При этом следует, как и при назначении любых других препаратов, учитывать скорость клубочковой фильтрации у больного для коррекции частоты и/или дозы введения лекарств.

Рекомендации KDIGO по ХБП резко ограничивают использование амфотерицина В у больных с СКФ < 60 мл/мин/1,73м², и предлагают назначать его больным с хронической почечной недостаточностью только если нет другого выхода. В отношении аминогликозидов такой рекомендации в KDIGO нет, однако ча-

стое развитие нефротоксического и ототоксического эффектов при применении аминогликозидов в общей популяции делают этот класс антибиотиков препаратами запаса, которые должны использоваться только в исключительных клинических ситуациях.

В отношении сульфаниламидов и достаточно популярного в России сочетания триметоприм/сульфаметаксазол (ко-тримоксазол, бисептол, бак-трим, и др. фирменные названия) следует сказать, что оно практически утратило свою значимость в терапии инфекций – как вследствие частых нефротоксических реакций, так и побочных действий со стороны других органов, а также достаточно высокого процента резистентности *E. coli* к ко-тримоксазолу.

Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) являются основными классами **нефропротективных препаратов**, т.е. направленных на замедление прогрессирования почечной дисфункции, уменьшение снижения скорости клубочковой фильтрации и выраженности протеинурии. Их нефропротективное действие доказано в многочисленных исследованиях при широком спектре нефропатий.

В то же время следует сказать, что эти классы лекарств за счет воздействия на внутриспочечную гемодинамику могут приводить к развитию острого почечного повреждения. Поэтому обязательно следует помнить об абсолютных противопоказаниях к назначению ингибиторов РААС – двустороннем стенозе почечной артерии (либо стенозе артерии единственной почки), беременности, нескоррегированной гиперкалиемии, индивидуальной непереносимости. С осторожно-

стью ингибиторы РААС должны назначаться при распространенном атеросклерозе, при СД 2 типа, у пожилых лиц, при дегидратации, на фоне приема НСПВП (при невозможности их отмены), и других состояниях, при которых возможно существенное снижение внутриклубочковой СКФ. За несколько дней перед началом приема ИАПФ или БРА следует отметить препараты с возможным нефротоксическим действием, а при возможности – отменить на время и диуретики для минимизации риска гиповолемии.

Обязательно перед началом приема ИАПФ или БРА, а также через 7-10 дней после начала их приема измерять содержание креатинина крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации, определять содержание калия плазмы. Если рост уровня креатинина или снижение СКФ составляет 30% и более, то эти классы препаратов отменяются.

Лечение необходимо начинать с малых доз, и после каждого увеличения дозы ИАПФ или БРА (а также периодически на фоне приема стабильных доз этих препаратов) следует измерять креатинин и рассчитывать СКФ, определять калий плазмы для исключения развития поражения почек. Как при первом назначении, так и при длительном приеме ИАПФ или БРА следует избегать гиповолемии (либо проводить коррекцию при подозрении на нее). Для минимизации риска развития нефротоксичности пациента следует информировать о том, что на фоне приема ИАПФ или БРА следует избегать приема потенциально нефротоксических препаратов, описанных выше (прежде всего – нестероидных противовоспалительных анальгетиков).

Следует специально подчеркнуть, что несмотря на возможную нефротоксичность ИАПФ и БРА, для подавляющего большинства пациентов они являются *обязательным базисным препаратом для нефропротекции, в отношении которых преимущества*

их приема существенно превышают возможные риски.

Препараты других классов

Ряд перечисленных на первом слайде препаратов (иммуносупрессанты, противоопухолевые) и другие лекарства могут потенциально приводить к острому почечному повреждению, однако их применение у значительной части больных не имеет альтернатив. Поэтому для минимизации вероятности развития нефротоксичности необходимо соблюдать общие принципы назначения, перечисленные выше, а также обеспечить адекватную гидратацию больного, и мониторировать почечную функцию (как перед началом их приема для коррекции дозы и/или кратности в зависимости от СКФ, так и для своевременной диагностики ОПП).

Препараты без нефротоксического эффекта

Имеется целый ряд препаратов, которые не оказывают нефротоксического эффекта, однако имеют узкое терапевтическое окно и при этом полностью или в значительной степени элиминируются почками. В частности, это относится к дигоксину и метформину. Для таких препаратов риск передозировки и связанных с ней побочных реакций существенно увеличивается при развитии острого почечного повреждения и, соответственно, уменьшения их выведения с мочой. Поэтому рекомендации КДИГО по ХБП советуют при развитии серьезных интеркуррентных заболеваний, которые повышают риск развития острого почечного повреждения, либо при необходимости назначения потенциально нефротоксических препаратов, временно отменить дигоксин, метформин и другие препараты с преимущественно почечной элиминацией.

Источник: www.kdigo.org
boris.bikbov.ru

Результаты применения слизистой оболочки щеки при аугментационных пластиках уретры



Лоран О.Б.¹, Велиев Е.И.¹, Котов С.В.², Беломытцев С.В.¹

¹Кафедра урологии и хирургической андрологии

Российской медицинской академии последипломного образования

²Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова, г. Москва

Несмотря на совершенствование имеющихся и внедрение новейших медицинских технологий в современную пластическую и реконструктивную хирургию, лечение протяженных стриктур уретры остается одной из наиболее сложных проблем и является предметом продолжающихся дискуссий и исследований.

Широкий выбор оперативных вмешательств и отсутствие однозначного подхода к лечению пациентов данной категории объясняются полиэтиологичностью и многофакторностью нозологии. Только в 1950–1960-х годах появились руководства по уретропластике, в которых предлагались два основных принципа – выполнение анастомотической пластики при коротких стриктурах и заместительной пластики при протяженных стриктурах. Анастомотическая уретропластика является успешной при использовании техники, позволяющей избежать натяжения анастомоза.

Выбор оптимального лоскута для увеличительной или заместительной пластики по-прежнему остается актуальным вопросом. На сегодняшний день для выполнения аугментационной и заместительной пластики уретры чаще всего используется лоскут слизистой оболочки щеки. Это обусловлено строением подслизистого слоя, богатого кровеносными сосудами, хорошей растяжимостью, адаптацией к влажной среде, а также значительной устойчивостью эпителия слизистой щеки к гипоксии и, как следствие, минимальным рубцеванием.

Материал и методы

На кафедре урологии и хирургической андрологии РМАПО в

период с 2006 по 2011 г. выполнено 146 открытых уретропластик по поводу протяженных стриктур уретры. Пациентов, которым было выполнено вмешательство, можно условно разделить на 3 группы в зависимости от типа оперативного пособия: 1-я группа – анастомотическая пластика уретры – 95 пациентов (65%), 2-я группа – увеличительная пластика уретры (одно- и двухэтапная) – 41 пациент (28%), 3-я группа – наложение перинеостомы – 10 пациентов (7%).

Мы проанализировали данные 41 пациента, перенесшего в указанный период увеличительную пластику уретры с использованием слизистой оболочки ротовой полости. Возраст пациентов, включенных в исследова-

ние, варьировал от 15 до 71 года (медиана 44 года). В 75,6% случаев стриктура уретры имела рецидивирующий характер, причем количество перенесенных вмешательств составляло от 1 до 28 (в среднем 3,32 операции). Стриктура локализовалась преимущественно в бульбозном отделе уретры – у 21 пациента (51,2%), изолированное поражение пенильного отдела наблюдалось у 14 пациентов (34,1%). У 6 пациентов (14,6%) выявлена стриктура пенильного и бульбозного отделов: пануретральная стриктура – у 5, множественная – у 1. Протяженность стриктур составила от 1 до 22 см (медиана 5 см). У 15 пациентов (36,6%) до операции мочевого пузыря был дренирован цистостомой. У остальных



Рисунок 1. Распределение пациентов по этиологии стриктуры уретры



Рисунок 2. Ретроградная уретрограмма пациента С., 66 лет. В бульбозном отделе уретры определяется стриктура протяженностью около 6 см



Рисунок 3. Соноуретрограмма пациента К., 36 лет. В бульбозном отделе уретры определяется стриктура протяженностью около 3 см. Спонгиозифиброз не выражен, что характерно для первичных поствоспалительных стриктур

пациентов медиана максимальной скорости мочеиспускания (Q_{max}) составила 4,25 мл/с. Распределение пациентов по этиологическому фактору представлено на рис. 1.

На этапе предоперационного обследования с целью определения локализации и протяженности стриктуры, а также выбора оптимального оперативного вмешательства всем пациентам помимо общеклинического обследования проведены:

- урофлоуметрия с оценкой количества остаточной мочи;
- ретроградная и микционная (или встречная) уретрография;
- соноуретрография.

Уретрографию выполнял врач-уролог на рентгеновском аппарате с возможностью проведения рентгеноскопии.

Запись уретрограммы проводилась в положении пациента на спине с согнутой в виде цифры 4 и супинированной нижней конечностью так, чтобы тень контрастированной уретры накладывалась на мягкие ткани бедра (положение Лауэнштейна). После обработки наружных половых органов раствором антисептика в мочеиспус-

кательный канал вводился контрастный препарат до тугого наполнения (рис. 2). В случае сохраненной проходимости уретры производилось ретроградное заполнение мочевого пузыря контрастным веществом до ощущения позыва к мочеиспусканию, после чего выполнялась микционная уретрография. В случае облитерации уретры мочевого пузыря заполнялся контрастным веществом через цистостомический дренаж и производилась встречная уретрография – попытка микции с одновременным ретроградным введением контрастного вещества в уретру.

Важным фактором адекватного выполнения пластики уретры является иссечение всех рубцовых тканей. В связи с этим становится понятной диагностическая роль соноуретрографии, выполнение которой позволяет оценить не только протяженность стриктуры, но и степень спонгиозифиброза. Методика выполнения исследования достаточно проста; исследование является неинвазивным. После ирригации стерильного раствора в мочеиспускательный канал линейным ультразвуковым датчиком

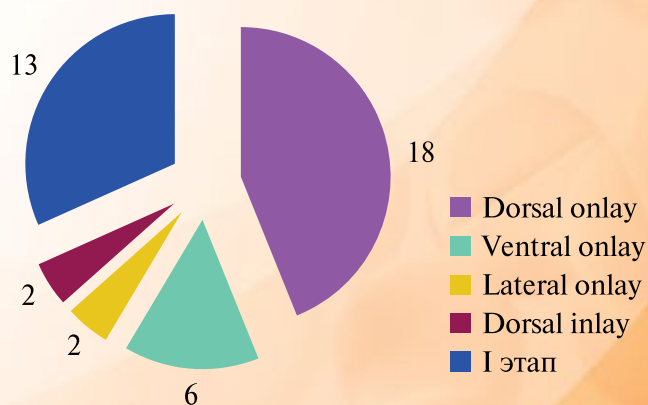


Рисунок 4. Спектр выполненных операций

оценивались диаметр, локализация и протяженность уретры и состояние спонгиозного тела (рис. 3).

Результаты

Мы проанализировали данные 41 пациента, перенесшего в указанный период увеличительную пластику мочеиспускательного канала с использованием

слизистой оболочки ротовой полости. Дополнительное использование лингвального графта потребовалось только в одном случае – у пациента с паунуретральной стриктурой протяженностью 22 см. Спектр выполненных операций указан на диаграмме (рис. 4).

Превалирующее количество операций составили пластики по

методу dorsal onlay, ventral onlay и формирование уретральной площадки при многоэтапной пластике уретры. Оперативные техники выполнялись в классических вариантах (рис. 5).

Продолжительность наблюдения варьировала от 1 до 64 мес. (медиана 35 мес.). В послеоперационном периоде всем пациентам выполнялась урофлоуметрия (рис. 6)

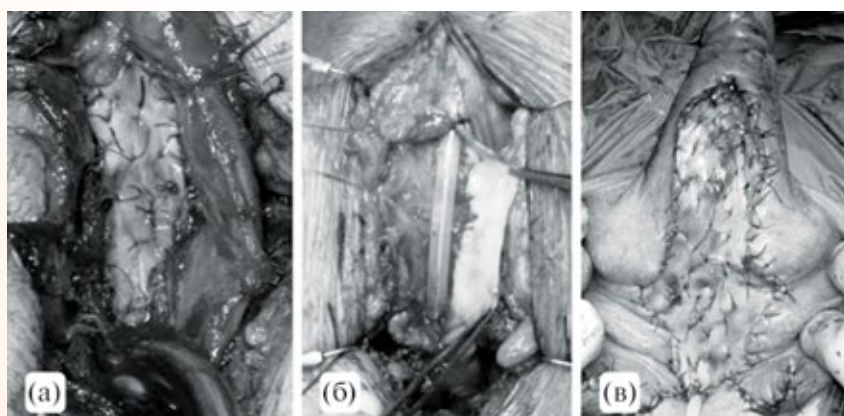


Рисунок 5. Аугментационная пластика уретры по типу dorsal onlay (а), ventral onlay (б), формирование уретральной площадки (1 этап пластики уретры) (в)

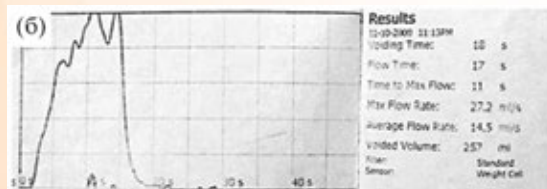
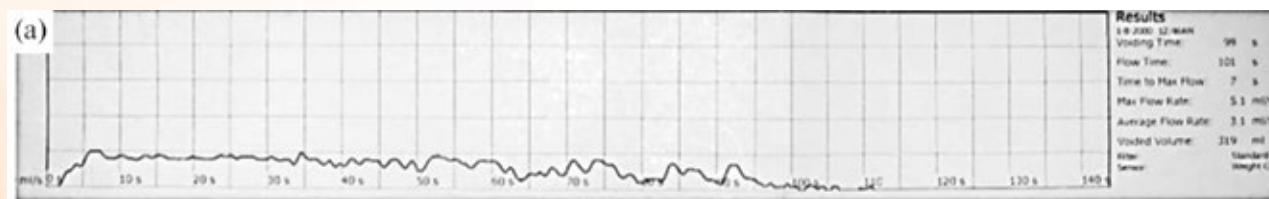


Рисунок 6. Показатели урофлоуметрии пациента С., 66 лет, до оперативного вмешательства (а) и после удаления уретрального катетера на 14-е сутки после операции ventral onlay (б)

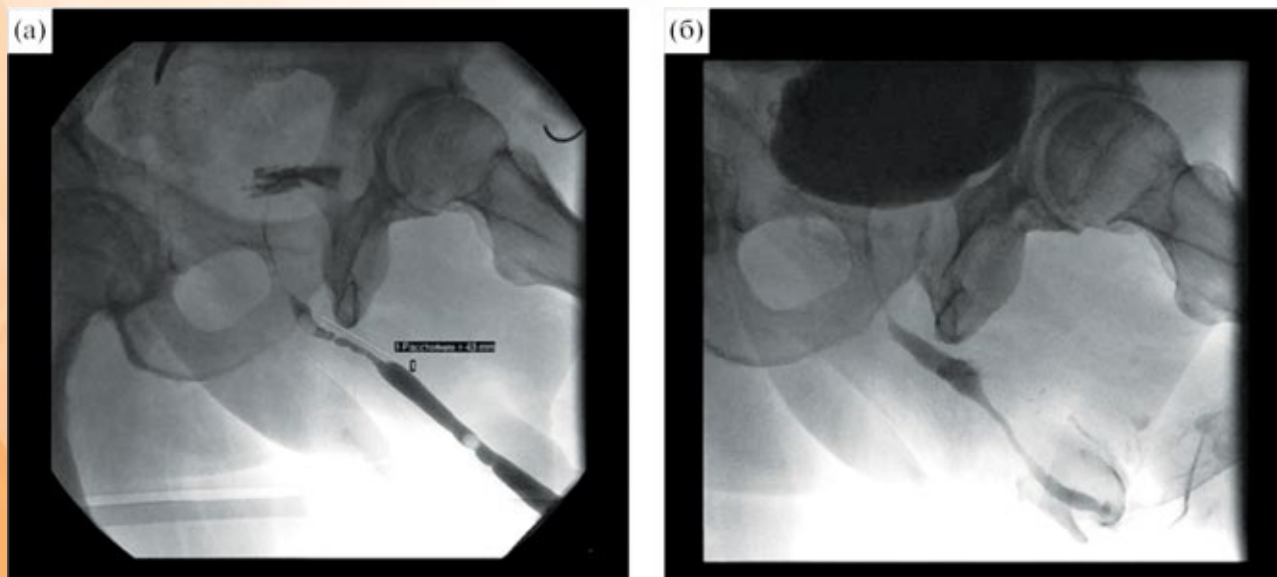


Рисунок 7. Ретроградная уретрограмма пациента М., 43 лет, до оперативного вмешательства (а) и микционная уретрограмма после удаления уретрального катетера на 14-е сутки после операции dorsal onlay (б)

через 3, 6, 9, 12 мес., затем каждые 6 мес., а также предлагалось проведение контрольной уретрографии (рис. 7). Значения Q_{max} на различных сроках наблюдения указаны на рис. 8.

Критерием успеха уретропластики считалось удовлетворительное качество мочеиспускания ($Q_{max} > 15$ мл/с), отсутствие остаточной мочи, рецидива стриктуры по данным ретроградной уретрографии и дополнительных вмешательств.

Проведена оценка влияния типа оперативного вмешательства на пиковую скорость мочеиспускания после операции. По результатам проведенного однофакторного анализа статистически достоверной разницы ($p=0,869$) между значениями Q_{max} у пациентов, перенесших различные виды оперативного вмешательства, не выявлено (рис. 9).

Отмечено достоверное снижение показателей Q_{max} по мере увеличения времени, прошедшего с момента операции ($r=-0,432$, $p=0,026$) (см. рис. 8).

Согласно указанным критериям в раннем послеоперационном периоде эффективность уретропластики составила 92,7%. При наблюдении в течение 12 мес. у 87,8% пациентов не отмечено рецидива стриктуры. К 36 мес. после операции процент успешного лечения составил 83,0, к 48 мес. – 78,1.

Схожий темп снижения показателей потоковой скорости во времени отмечают в своих работах A. Mundy, G. Jordan, J. McAninch. Крупный мета-анализ, включивший данные литературы с 1985 г., представлен C.R. Chapple. В указанном исследовании на большом числе пациентов показано количество успешных уретропластик, которое мы считаем сопоставимым с результатами собственных исследований.

Следует отметить, что, несмотря на снижение Q_{max} , у подавляющего количества пациентов этот показатель оставался в пределах нормы и сохранялась субъективная удовлетворенность качеством мочеиспускания.

Выводы

Использование лоскута слизистой оболочки щеки позволяет получить хорошие результаты при проведении аугментационной уретропластики. При выполнении заместительной уретропластики имеют место сопоставимые результаты вне зависимости от локализации стриктуры. Достоверной разницы между эффективностью различных видов оперативного вмешательства не выявлено.

На протяжении многих лет в исследованиях, посвященных стриктурам уретры, открываются все новые прогностические фак-

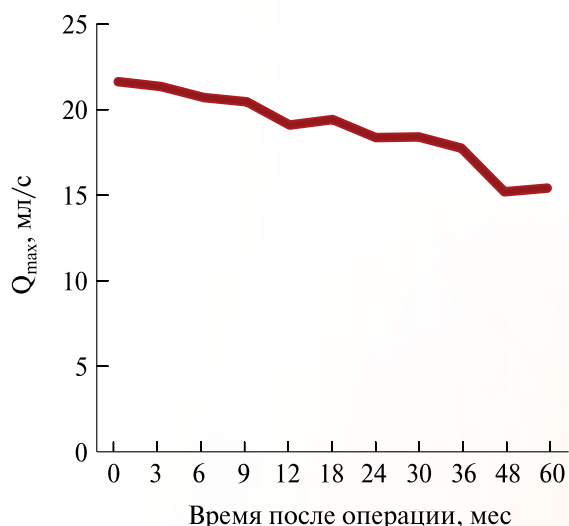


Рисунок 8. Зависимость показателя Q_{max} от срока наблюдения

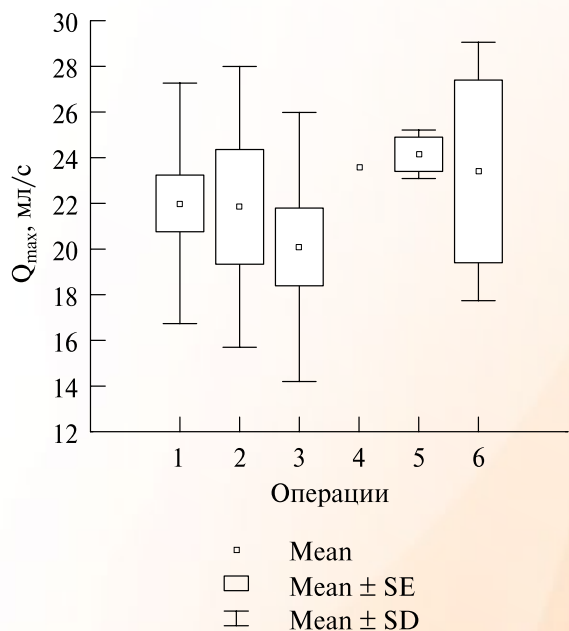


Рисунок 9. Зависимость Q_{max} в послеоперационном периоде от типа перенесенных вмешательств на уретре (1 – dorsal onlay, 2 – ventral onlay, 3 – формирование уретральной площадки, 4 – тубуляризация уретры, 5 – lateral onlay, 6 – dorsal inlay)

торы, особенности патогенеза, нюансы хирургической техники и послеоперационного ведения пациентов. Наша работа также демонстрирует неоднозначность и многогранность освещаемой проблемы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что подход к лечению данной категории пациентов должен быть индивидуальным и следует учитывать все факторы, влияющие на успех лечения.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Лечебное дело», 2/2012, с. 93-98
www.atmosphere-ph.ru

Применение блокаторов альфа₁-адренорецепторов в урологической практике



Шаплыгин Л.В.

Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, г. Москва

Нарушение акта мочеиспускания – одна из наиболее частых жалоб, являющаяся основанием для обращения к урологу. Распространённость расстройств мочеиспускания прямо пропорциональна возрасту. В наибольшей степени этому недугу подвержены люди старше 50 лет. Согласно международным данным, у 31% мужчин в возрасте от 50 до 80 лет имеется средней степени или значительно выраженная дисфункция, проявляющаяся симптомами нижних мочевых путей (СНМП).

Термин СНМП является общеупотребительным и включает совокупность симптомов, условно разделяющихся на obstructive (ослабление струи мочи, прерывистое, затруднённое мочеиспускание, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, задержка мочи) и irritative (императивные позывы, учащённое дневное и ночное мочеиспускание, невозможность удерживать мочу при возникновении позыва). СНМП чаще всего развиваются при инфравезикальной обструкции.

Как известно, инфравезикальную обструкцию составляют 2 компонента: 1-й – механический и 2-й – динамический [10].

Первый компонент является следствием непосредственно увеличения аденоматозными узлами транзитной и периуретральной простатических зон (обеспечивает 61% общего уретрального давления).

Действие механизма второго компонента инфравезикальной обструкции обуславливается

увеличивающейся активностью симпатических нервных волокон и чувствительностью α_1 -адренорецепторов [9], повышающих тонус мышечных структур основания мочевого пузыря, задней уретры и предстательной железы (ПЖ) и обеспечивающих 39% общего уретрального давления [6]. Помимо катехоламинового воздействия, важное значение имеет влияние ишемического фактора (спазма сосудов), вызывающего в совокупности вторичные структурно-функциональные изменения детрузора в связи с повреждением гладкомышечных элементов мочевого пузыря.

Причин возникновения СНМП много. Однако наиболее частыми из них традиционно считаются доброкачественная гиперплазия и рак предстательной железы (ДГПЖ, РПЖ). В развитии ДГПЖ первостепенное значение приобретает стромальная и железистая пролиферация в периуретральной зоне ПЖ, связанная с замедленным апоптозом (отсутствием

программируемой клеточной гибели) и повышенной пролиферацией клеток. В результате увеличивается абсолютный объём аденоматозной ткани.

Результаты исследований в последние годы дают основание полагать, что при ДГПЖ возрастает активность функции симпатических нервных волокон, что вызывает повышение тонуса гладкомышечных структур основания мочевого пузыря, задней уретры и ПЖ. Повышенная активность функции симпатической нервной системы ухудшает кровоснабжение органов малого таза, в частности мочевого пузыря. В итоге наступает гипоксия мочевого пузыря, ухудшаются биоэнергетика и сократительная способность детрузора.

Наиболее грозное осложнение ДГПЖ – развитие острой задержки мочи – ОЗМ (табл. 1). Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о возрастании почти в 3-4 раза риска развития ОЗМ в связи с увеличением объёма ПЖ (>40 мл) и уровня простато-специфи-

Таблица 1. Частота причин возникновения острой задержки мочи у мужчин (по S. Choong, M. Emberton) [7]

Причина	%
Доброкачественная гиперплазия ПЖ	53,0
Запоры	7,5
Рак ПЖ	7,0
Стриктура уретры	3,5
Гемотампонада мочевого пузыря	3,0
Неврологические заболевания	2,0
Послеоперационная ОЗМ	2,0
Камни мочевых путей	2,0
Действие лекарственных препаратов	2,0
Инфекционно-воспалительные заболевания	2,0
Иные причины, в т.ч. неустановленные	16,0

ческого антигена (ПСА) более 1,4 нг/мл [12].

Риск развития ОЗМ связывают также с увеличением возраста и выраженностью симптомов нарушения мочеиспускания по различным опросникам (IPSS, AUA, Boyarsky). Вероятность развития ОЗМ у мужчин в возрасте старше 70 лет в 8 раз выше, чем у 40-летних [12].

ОЗМ обуславливается анатомической обструкцией, гипертонусом гладких миоцитов и энергетическим дисбалансом детрузора. Стимуляция α -адренергических рецепторов ПЖ, вызванная перерастяжением детрузора при задержке мочи, наряду со вторичным снижением внутрипузырного давления приводит к дальнейшему развитию и сохранению ОЗМ [4].

Задержка может развиваться не только у пациентов с ДГПЖ. Хирургам нередко приходится оказывать помощь больным с острой задержкой мочеиспускания после любых, даже небольших по объёму операций. Послеоперационную ОЗМ характеризуют как состояние, при

котором пациент не способен помочиться в течение 6-10 ч после операции. Пальпаторно у него определяется увеличенный мочевой пузырь. Послеоперационная ОЗМ может быть обусловлена отсутствием привычки к мочеиспусканию в лежачем положении, болью в ране при напряжении мышц передней брюшной стенки, снижением тонуса детрузора после наркоза, перидуральной и спинномозговой анестезией.

ОЗМ после различных операций у мужчин пожилого возраста может не иметь чисто рефлекторного характера, а быть следствием ранее нераспознанной ДГПЖ. Имобилизация у таких больных ведёт к венозному застою в малом тазу, отёку ПЖ, гипотонии детрузора. Вместе взятые данные обстоятельства и провоцирует ОЗМ.

Вероятность возникновения ОЗМ в послеоперационный период выше у страдающих ДГПЖ и имеющих исходные нарушения мочеиспускания. Данное осложнение требует принятия неотложных мер, поскольку при ишурии нарушается опо-

рожнение не только нижних, но и верхних мочевых путей, что грозит развитием острого гнойно-воспалительного процесса. Часто (17%) ишурии сопутствует пузырно-мочеточниковый рефлюкс. А это повышает опасность возникновения острого пиелонефрита. Снижаются почечный кровоток, клубочковая фильтрация и диурез. В результате при ОЗМ может возникнуть почечная недостаточность [2, 3].

В связи с изложенным особую опасность представляет ишурия у больных, перенёсших нефрэктомия. ОЗМ у них может привести к быстрому развитию острой почечной недостаточности. При возникновении ишурии повышается артериальное давление, нарушается мозговой кровоток, возможно развитие сердечной недостаточности. Происходят патологические сдвиги в состоянии свёртывающей и противосвёртывающей систем крови, что может обуславливать развитие геморрагических и тромбоэмболических осложнений [3].

Анатомическая и динамическая обструкция, приводящая к повышению давления и нарушениям потока мочи, имеет особое значение в патогенезе простатита.

Хронический простатит (ХП) – наиболее распространённое урологическое заболевание у мужчин моложе 50 лет и 3-й по частоте урологический диагноз в возрасте старше 50 лет (после ДГПЖ и рака простаты) [13]. С возрастом частота заболевания увеличивается и достигает 30-73% [11].

Несмотря на то что единого мнения об этиологии ХП (СХТБ – синдрома хронической тазовой боли) не существует, большинство урологов признаёт высокую частоту нейрогенных расстройств, приводящих к обструктивному мочеиспусканию у этих больных. При обследовании мужчин в возрасте до 50

лет с клиническим диагнозом ХП функциональная обструкция в зоне простатического отдела уретры выявляется у более половины из них, детрузорно-сфинктерная диссинергия – у 24%, нестабильность детрузора – примерно у 50% [8, 15].

Неполное раскрытие шейки мочевого пузыря при мочеиспускании, сопровождающееся повышенным тонусом уретры с её сужением на уровне наружного сфинктера, значительно повышает в нём давление, способствует возникновению турбулентного тока и снижению максимальной и средней скорости мочи.

Перечисленные обстоятельства приводят к рефлюксу уретрального содержимого в протоки простатических желёз. Следующая за этим воспалительная реакция паренхимы простаты может проявляться асептическим воспалением, если моча стерильная или же имеет бактериальную природу, если она была инфицирована.

Как бы то ни было, воспалительная реакция вызывает или усугубляет имеющуюся дисфункцию симпатической нервной системы и гиперактивность α -адренорецепторов. Повышение активности α -адренорецепторов, в свою очередь, повышает тонус гладких мышц шейки мочевого пузыря, сфинктера простаты и задней уретры. В результате ухудшается дренирование простатических ацинусов и усугубляется нарушение уродинамики, провоцирующих повторный рефлюкс. Отёк приводит к ишемизации ткани ПЖ и ещё сильнее усугубляет воспалительный процесс.

Современная стратегия терапии обструктивного мочеиспускания строится на основании сравнения эффективности того или иного способа лечения с потенциальными осложнениями. Начало 90-х годов прошлого века ознаменовалось резким повы-

шением научного интереса урологов к проблеме оптимизации медикаментозной терапии обструктивного мочеиспускания, обусловленного болезнями мочевого пузыря, простаты и уретры. На фоне многообразия лекарственных препаратов, применяемых в лечении СНМП, группа селективных α_1 -адреноблокаторов заняла лидирующие позиции благодаря высокой эффективности, скорости действия, относительно невысокой цене и небольшой частоте побочных эффектов.

Основой патогенеза нарушения мочеиспускания у большинства урологических больных является уменьшение просвета мочеиспускательного канала за счёт его сдавления увеличенной ПЖ и ослабления функции детрузора. Наиболее явной причиной, ухудшающей качество мочеиспускания, считается повышение возбудимости симпатической нервной системы в области малого таза вследствие различных урологических болезней, таких как ДГПЖ и хронические воспалительные заболевания – простатит, цистит и уретрит.

α_1 -Адреноблокаторы устраняют гипертонус гладкой мускулатуры стромы ПЖ, занимающей до 60% её объёма при гиперплазии. Благодаря этому нивелируется динамический компонент инфравезикальной обструкции. С другой стороны, усиление кровоснабжения мочевого пузыря за счёт вазодилатации на фоне лечения α_1 -адреноблокаторами улучшает биоэнергетику детрузора, восстанавливает его адаптационную и сократительную активность и уменьшает выраженность расстройства мочеиспускания [4].

На фоне лечения α_1 -адреноблокаторами пациентов с ДГПЖ выраженность СНМП уменьшается на 35-50%, максимальная объёмная скорость мочеиспускания возрастает на 30-47%,

а количество остаточной мочи сокращается на 50%. Одновременно возрастает максимальная скорость мочеиспускания на 1,5-3,5 мл/с, или на 30-47%, снижается максимальное давление детрузора и давление открытия, а также количество остаточной мочи (в среднем на 50%).

Таким образом, уменьшаются инфравезикальная обструкция и выраженность ирритативной симптоматики при лечении α_1 -адреноблокаторами. Указанные положительные изменения появляются обычно на 2-4-й неделе приема препарата и сохраняются на всём протяжении лечения.

Наиболее частые побочные эффекты при лечении α -адреноблокаторами – снижение артериального давления и, как следствие, головокружение, ортостатическая гипотензия и головная боль, возникающие у 4-10% больных, как правило в первые дни приема препарата. Побочные эффекты наименее выражены у тамсулозина, относящегося к подгруппе α_{1a} -адреноблокаторов.

α_{1a} -Адренорецепторы находятся исключительно в ПЖ и составляют 70% от общего количества её адренорецепторов. В связи с высокой селективностью у тамсулозина практически отсутствует вазодилатирующий эффект. Вследствие этого на фоне приёма препарата артериальное давление не снижается, а его эффективность сопоставима с таковой у других α_1 -адреноблокаторов.

У пациентов с ДГПЖ и сопутствующей артериальной гипертензией (что наблюдается в половине случаев) α_1 -адреноблокаторы, влияющие на α_{1a} - α_{1b} - и α_{1d} -рецепторы, снижают артериальное давление. При исходно нормальных его значениях гипотензивный эффект практически отсутствует.

При большом объёме ПЖ (более 40 мм³) и высоком риске прогрессии ДГПЖ рекоменду-

ется комбинированная терапия: α_1 -адреноблокатор + ингибитор 5 α -редуктазы (финастерид), способствующий уменьшению размеров желез.

Длительный опыт применения α -адреноблокаторов помимо эффективности и безопасности симптоматического лечения нарушений мочеиспускания вследствие ДГПЖ показал, что практически не отмечено ОЗМ у пациентов, длительно принимавших α_1 -адреноблокаторы. Более того, благодаря профилактическому приёму α_1 -адреноблокаторов за 5 дней до хирургических операций и 3 дня после них у больных с ДГПЖ, оперированных на других органах, уменьшился риск развития ОЗМ в послеоперационный период: 2,7 против 19,0% в контрольной группе [1]. По данным S.F. McNeill и соавт. [14], у 55% больных с ОЗМ, обусловленной ДГПЖ и получавших α -адреноблокаторы после удаления уретрального катетера, восстановилось самостоятельное мочеиспускание, у получавших плацебо – 29%.

α_1 -Адреноблокаторы ослабляют динамический компонент обструкции, уменьшают гипоксию детрузора и восстанавливают координированную работу детрузора и замыкательного аппарата мочевого пузыря. Эти обстоятельства дают основание надеяться на минимизацию вероятности развития послеоперационной ишурии. Их приём в предоперационный и ранний послеоперационный периоды будет способствовать адаптации волокон детрузора процессу перерастяжения. Наряду с воздействием на динамический компонент инфравезикальной обструкции α_1 -адреноблокаторы снижают вероятность ОЗМ в послеоперационный период.

Высокая популярность α -адреноблокаторов в лечении ХП и СХТБ объясняется современным представлением об этиологии этих болезней. В силу осо-

бенностей механизма действия α -адреноблокаторы обладают поливалентной направленностью и способны воздействовать на несколько звеньев патогенеза ХП (СХТБ) и на факторы, его поддерживающие.

Блокада α -адренорецепторов в области малого таза, ПЖ и мочеполовой диафрагмы восстанавливает нормальную сократительную активность гладких мышц в железе и устраняет застойные явления в простате. При воздействии на зону шейки мочевого пузыря и сфинктерный аппарат уменьшаются или устраняются явления инфравезикальной обструкции. В результате снижается вероятность повторного уретропростатического рефлюкса. Воздействие на α_{1d} -подтип адренорецепторов спинного мозга благотворно влияет на снижение выраженности нейрогенных расстройств органов малого таза.

С другой стороны, экспериментально доказано улучшение кровоснабжения мочевого пузыря, простаты и органов малого таза на фоне лечения α -адреноблокаторами

[5]. Большинство специалистов высказывает мнение о необходимости длительного приема α_1 -адреноблокаторов, ибо при коротких курсах (менее 6-8 мес) лечения часто рецидивируют симптомы. Считается, что длительные курсы терапии α -адреноблокаторами способны необратимо снизить чувствительность α_1 -адренорецепторов и таким образом сохранить эффект лечения после отмены препарата.

В настоящее время в России больным доступны несколько α_1 -адреноблокаторов. Сравнительные исследования во многих урологических клиниках мира доказали их практически равную эффективность. Подбор оптимального препарата этой группы определяется не степенью его воздействия на симптомы, а в основном удобством использования, частотой побочных эффектов и доступностью для пациентов.

Материал и методы

В урологическом центре Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко за последние 3 года накоплен обшир-

Таблица 2. Распределение урологических пациентов в соответствии с нозологической формой и лечением препаратом, абс. число

Группа	Зоксон	Фокусин	Итого
1-я-ДГПЖ	163	44	207
2-я - хронический простатит	32	13	45
3-я - СХТБ	17	4	21
Всего	212	61	273

Таблица 3. Распределение пациентов после хирургических вмешательств в послеоперационный период, абс. число

Операции	Зоксон	Фокусин	Итого
На органах брюшной полости	3	2	5
На органах грудной клетки	4	2	6
На костях	5	4	9
На органах забрюшинного пространства	28	23	51
Всего	40	31	71

Таблица 4. Влияние зоксона и фокусина на основные функциональные показатели у пациентов с ДГПЖ, $\bar{x} \pm m_{\bar{x}}$

Показатели	Зоксон		Фокусин	
	до лечения	через 3 мес лечения	до лечения	через 3 мес лечения
Баллы по шкале IPSS	17,3±2,8	10,2±2,9	17,8±3,2	10,4±2,4
Баллы по шкале QOL	4,1±0,9	2,4±0,9	4,3±0,8	2,6±0,6
Объём ПЖ, см ³	61,22±28,58	60,15±28,64	54,34±22,12	54,14±21,96
V остаточной мочи, мл	48,60±20,12	27,80± 12,32	46,22±18,12	24,22±9,58
Q _{max} , мл/с	8,60±2,34	10,43±2,12	8,90±2,57	10,80±2,40

Таблица 5. Влияние зоксона и фокусина на основные функциональные показатели у пациентов с хроническим простатитом (СХТБ), $\bar{x} \pm m_{\bar{x}}$ сократительная

Показатель	Зоксон		Фокусин	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Баллы по шкале IPSS	20,8±2,7	10,7±2,9	21,3±2,6	10,9±3,1
Баллы по шкале QOL	4,3±0,8	1,5±0,6	4,8±1,4	1,5±0,6
V остаточной мочи, мл	320,0±42,6	50,0±10,2	300,0±54,8	48,2±9,0
Q _{max} , мл/с	5,9±0,8	15,2±1,8	6,0±1,1	15,1±2,0

ный клинический опыт лечения доксазолином (зоксоном) и тамсулозином (фокусином) пациентов с различными заболеваниями мочеполовой системы – ДГПЖ, ХП (СХТБ), а также в пред- и послеоперационный периоды для предупреждения послеоперационных осложнений. Мы проанализировали применение зоксона и фокусина у 273 пациентов в возрасте от 52 до 74 лет (табл. 2, 3).

Оценивали влияние препаратов на выраженность СНМП по шкалам IPSS и QOL, на максимальную скорость потока мочи (Q_{max}), объём остаточной мочи и артериальное давление, а также переносимость терапии. Кроме того, оценивали применение этих препаратов в послеоперационный период для профилактики нарушения мочеиспускания у 71 пациента после хирургических вмешательств на органах грудной и брюшной полостей и костях.

Результаты и обсуждение

Доброкачественная гиперплазия простаты

Проанализированы результаты лечения 207 пациентов с ДГПЖ. Их средний возраст – 64,8 года. У всех лечившихся имелась выраженная ирритативная симптоматика при умеренных проявлениях инфравезикальной обструкции.

Препараты принимали по схеме: зоксон – ежедневно вечером, перед сном. Начальная его доза – 1 мг/сут; затем доза постепенно возрастала в течение 1-2 нед до 2 мг/сут, далее – до 4 мг/сут. Сравнивались данные до и после назначения препаратов. Средний период наблюдения – 3 мес.

Оценивали влияние зоксона и фокусина на выраженность СНМП по шкале IPSS, на максимальную скорость потока мочи (Q_{max}), среднюю скорость потока мочи (Q_{ave}), функциональную ёмкость мочевого пузыря, объём остаточной мочи, артериальное давление, сексуальную функцию (по МИЭФ), мнение пациента об эффективности терапии, нежелательные эффекты, вызванные приёмом препаратов.

В обеих группах пациентов (табл. 4) статистически значительно снизилось проявление obstructивных и ирритативных СНМП, описываемых шкалой IPSS. Качество жизни пациентов существенно улучшилось (p<0,01). Наблюдались увеличение Q_{max} почти на 2 мл/с и субъективное улучшение качества самостоятельного мочеиспускания (n=199, или 96,1±1,3%).

Показатели систолического и диастолического артериального давления изменились на фоне лечения зоксоном: отмечен гипотензивный эффект, среднее снижение систолического АД – 7,2±4,8 мм рт.ст., а диастолического – 6,6±3,8 мм рт.ст. У 3 пациентов на фоне первого приёма 4 мг зоксона однократно появились симптомы артериальной гипотонии (слабость, головокружение) в первые 30 мин после первого приёма препарата. Однако это не явилось основанием для отмены лечения зоксоном.

У одного пациента при первом приёме 4 мг/г зоксона арте-

риальное давление снизилось с 140/90 до 110/70 мм рт.ст. В связи с этим больной стал получать доксазозин по 2 мг/сут. В дальнейшем (при коррекции антигипертензивной терапии) дозу зоксона удалось повысить до 4 мг/сут.

При лечении фокусином не отмечалось влияния на систолическое и диастолическое артериальное давление. Отмечен быстрый эффект препаратов: улучшение параметров мочеиспускания уже на 1-й неделе лечения.

Хронический простатит (симптомы нижних мочевых путей)

Проанализированы результаты лечения 66 пациентов с ХП и СХТБ. Их средний возраст составил 50,2 года (табл. 5).

Благодаря применению α_1 -адреноблокаторов зоксона и фокусина наблюдалось симптоматическое улучшение у 99% пациентов с ХП (СХТБ): уменьшение суммы баллов по шкалам IPSS и QOL, возросло значение Q_{\max} , снизился объём остаточной мочи.

Профилактика острой задержки мочи

С целью профилактики послеоперационной задержки мочи, а также для сокращения времени катетеризации мочевого пузыря препараты применяли по следующей схеме: зоксон – 1 мг/сут до операции, в послеоперационный период – 4 мг/сут в течение 2 дней; фокусин – по 1 капсуле до операции и в течение 2 сут после операции.

Все пациенты принимали препарат в положении лёжа при тщательном контроле артериального давления. Благодаря лечению у большинства пациентов быстро (в течение первых суток после операции) восстанавливалось самостоятельное мочеиспускание. Не наблюдалось ни одного случая послеоперационной задержки мочи.

У всех пациентов во время лечения не было ни одного отказа от терапии зоксоном и фокусином. Отмечалась хорошая переносимость этих препаратов.

Выводы

1. Зоксон и фокусин являются эффективными препаратами для лечения обструктивной и ирритативной симптоматики болезней моче-

вого пузыря, предстательной железы и уретры. Применение этих α_1 -адреноблокаторов при болезнях ПЖ приводит к достоверному снижению баллов по шкале IPSS, улучшению качества жизни пациентов, увеличению максимальной скорости мочеиспускания и уменьшению объёма остаточной мочи.

2. Лечение зоксоном и фокусином хорошо переносится пациентами.

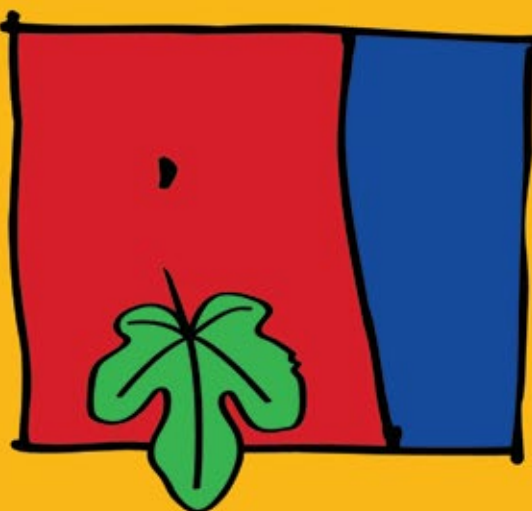
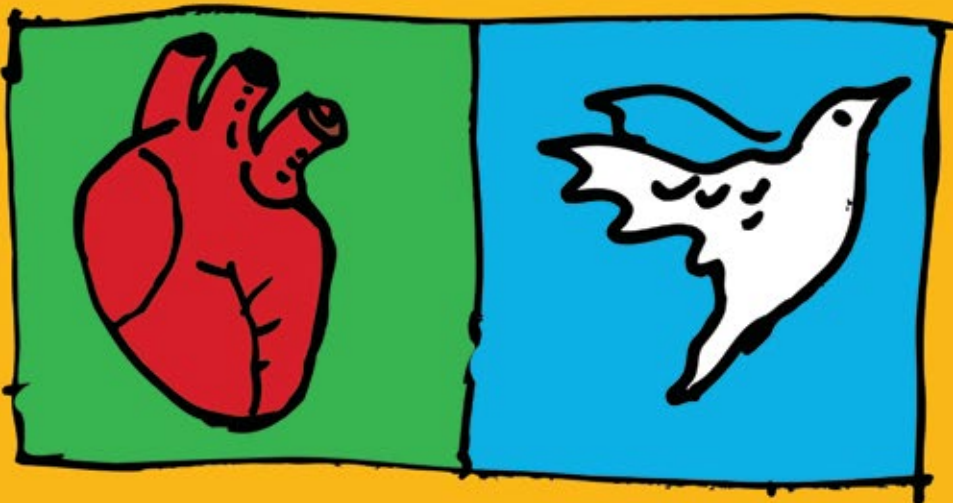
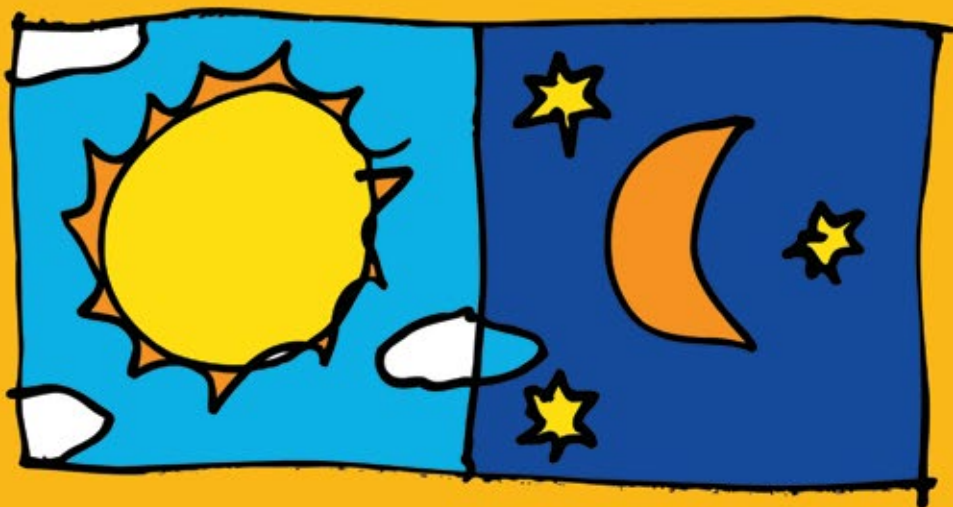
3. Применение зоксона и фокусина у пациентов в пред- и послеоперационный периоды позволяет сократить время катетеризации мочевого пузыря и уменьшить возможные неблагоприятные последствия катетризации, предупредить развитие послеоперационной задержки мочи.

4. Зоксон и фокусин могут быть рекомендованы для лечения пациентов с доброкачественной гиперплазией ПЖ, хроническим простатитом, синдромом хронической тазовой боли, а также в пред- и послеоперационный периоды с целью предупреждения задержки мочи и сокращения времени катетеризации.

Впервые опубликовано в Военно-медицинском журнале, 7/2007

Список литературы

1. Аляев Ю.Г., Борисов Б.В., Мельников А.В. Применение альфа-адреноблокаторов для профилактики и лечения послеоперационной острой задержки мочи // Актуальные вопросы урологии: Материалы юбилейной науч.-практ. конф., посвященной 100-летию клиники им. А.В. Вишневского. Казань, 17 нояб. 2000 г. - Казань: Медицина, 2000. - С. 47-52.
2. Антипов Д.В. Неотложные аденомэктомия и трансуретральная электрорезекция аденомы предстательной железы: Автореф. дис.... канд. мед. наук. - М., 1982. - 20 с.
3. Хомяков Б.К. Неотложное хирургическое лечение больных аденомой предстательной железы, осложнённой хронической почечной недостаточностью: Автореф. дис.... канд. мед. наук. - Л., 1986. - 19 с.
4. Лоран О.Б., Вишневский Е.Л., Вишневский А.Е., Данилов В.В. // Урология. - 2000. - № 2, прил. - С. 14-19.
5. Пушкарь Д.Ю., Лоран О.Б., Раснер П.И. // Consilium med. - 2002. - Т. 4, № 7. - С. 19.
6. Abboi M., Salomon M., Chopin M. et al. // Ann. Urol. Paris. -1996. - Vol. 30 - P. 302-310.
7. Choong S., Emberton M. // BJU Intern. - 2000. - Vol. 85. - P. 186-201.
8. Kaplan SA, Bowers D.L., Te A.E., Olsson C A //J. Urol. - 1996. - Vol. 155 (4). - P. 1305-1308.
9. Kaplan SA, Bowers D.L., Te A. E., Olsson CA // J. Urol. - 1996. - Vol. 155 - P. 1305-1308.
10. Lepor H. // Urol. Clin. North. Am. - 1995. -Vol. 22.-P. 375-386.
11. Luzzi G. // Int. STD AIDS. - 1996. -Vol. 7. - P. 471-478.
12. Marberger M.J., Andersen J.T., Nickel J.C. et al. // Eur. Urol. - 2000. - Vol. 38. - P. 563-568.
13. McNaughton-Collins M., Stafford R.S. et al. //J. Urol. - 1998. - Vol. 159. - P. 1224-1228.
14. McNeill S.F., Daruwala P.D., Mitchell I.D.C. et. al. // BJU Intern. - 1999. - Vol. 84. -P. 622-627.
15. Zermann D.H., Schmidt R.A. Neurophysiology of the pelvic floor: Its role in prostate and pelvic pain. Textbook of prostatitis. -Oxford: UK, ISIS Medical Media, 1999. -P. 95-105.



**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 АТС 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 Флорру 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, зилаприлом, нифедипином или теофилином не наблюдались никакие взаимодействия. При одновременном 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 амритиптином, салбутамолом, глибенкламидом 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 Флорру 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 считают 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, потребуется 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., Плоговец, Словацкая Республика для Зентива к.с., У кабеловны 130, 10237, 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

KZ-TAM.12.07.03.A

Диагностика и лечение нарушений мочеиспускания у мужчин



Голубцова Е.Н., Велиев Е.И.

Российская медицинская академия последипломного образования, г. Москва

Нарушения мочеиспускания у мужчин представляют собой совокупность клинических проявлений, объединяемых понятием «симптомы нижних мочевых путей» (СНМП). Наиболее часто расстройства мочеиспускания обусловлены доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). Согласно результатам анализа заболеваемости, в Европе и США 15–60% мужчин старше 40 лет имеют нарушения мочеиспускания той или иной степени выраженности [1]. К составляющим СНМП относят симптомы накопления (ургентные позывы с недержанием мочи или без него, учащенное мочеиспускание, ноктурия), опорожнения (ослабление струи мочи, подтекание мочи после мочеиспускания, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря) и смешанные. Следует отметить, что клинические проявления СНМП не всегда обусловлены ДГПЖ. В значительной части случаев это могут быть признаки гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП). Усугубляет ситуацию тот факт, что зачастую пациенты не обращаются к урологу, считая возникшие нарушения мочеиспускания естественным возрастным проявлением. В свете вышеизложенного становится очевидной роль врача общей практики, терапевта в выявлении СНМП у мужчин и, как следствие, оказании соответствующей медицинской помощи и обеспечении достойного качества их жизни.

Согласно современным рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU), *диагностика СНМП должна начинаться с оценки жалоб пациента и тщательного сбора анамнеза* [2]. Следует иметь в виду, что ряд лекарственных препаратов (антигистаминные, диуретики, опиаты, трициклические антидепрессанты) и патологических состояний (заболевания сердечно-сосудистой системы, диабет, метаболический синдром) могут усугублять клиническую картину СНМП [3–5]. Ожирение, как составляющая метаболического синдрома, часто сопутствует СНМП. Несколько крупных исследований показали, что снижение физической активности, увеличение индекса массы тела сопряжены с СНМП более тяжелой степени [6, 7].

Патофизиологические механизмы, позволяющие объяснить взаимосвязь ожирения и степени выраженности СНМП, на сегодняшний день до конца не изучены. Жировая ткань экспрессирует ароматазы, ответственные за конверсию андрогенов в эстрогены, и предположительно в случае избытка выступает медиатором СНМП посредством нарушений на уровне регуляции половых гормонов. Адипоциты также участвуют в регуляции высвобождения цитокинов, влияющих на воспалительный ответ. Соответственно, усугубление СНМП может быть обусловлено последствиями развития оксидативного стресса [8, 9]. Согласно современным публикациям, между сердечно-сосудистыми заболеваниями и эректильной дисфункцией (ЭД) существует доказанная

связь. В ряде случаев ЭД является важным предиктором инфаркта миокарда. Учитывая похожие факторы риска и патофизиологические аспекты СНМП и ЭД (атеросклероз, нарушения обмена оксида азота, Rho-киназные механизмы, гиперактивность автономной нервной системы и сопряженный с этим метаболический синдром), резонно предположить, что СНМП и заболевания сердечно-сосудистой системы также имеют точки соприкосновения [10, 11]. Более того, в большей части случаев пациенты старшей возрастной категории принимают несколько лекарственных препаратов по причине присутствия сопутствующих заболеваний. И это, в свою очередь, требует повышенного внимания врача общей практики в отношении дифференциальной диагностики СНМП

и предотвращения лекарственного антагонизма.

С целью оценки расстройств мочеиспускания и качества жизни вследствие нарушений мочеиспускания при первичном приеме целесообразно заполнение опросника International Prostate Symptoms Score (Международная шкала оценки симптомов со стороны предстательной железы). Анкета включает 7 вопросов, отражающих нарушения мочеиспускания и 1 вопрос о качестве жизни, обусловленном теми или иными расстройствами мочеиспускания. Сумма шкалы IPSS варьирует от 0 до 35. В случае показателя 0-7 баллов можно говорить о легкой степени, 8-19 баллов – об умеренной, 20-35 баллов – о тяжелой степени нарушений мочеиспускания. Вопрос о качестве жизни не может отразить все нюансы, однако позволяет врачу составить общее представление о том, в какой степени расстройства мочеиспускания являются предметом озабоченности пациента. Важным моментом является заполнение дневника мочеиспускания. Метод привлекателен простотой исполнения, не требует материальных затрат и позволяет акцентировать внимание на тех или иных составляющих СНМП.

При оценке объективного статуса пациента следует уделить внимание пальпации брюшной полости, включая нижние отделы живота. При проведении пальцевого ректального исследования важно оценить размеры предстательной железы, ее консистенцию. В случае обнаружения участков уплотнений необходима консультация уролога для решения вопроса о выполнении биопсии предстательной железы с целью исключения злокачественного новообразования. Следует помнить, что при превышении допустимых значений в анализе крови простатического специфического антигена (ПСА) также необходимо направить пациента к урологу для решения вопроса о биопсии.

Говоря о лабораторных анализах, важно оценить уровень креа-

тиниана в биохимическом анализе крови, так как это может косвенным образом свидетельствовать о нарушениях уродинамики, вызванных инфравезикальной обструкцией. По результатам общего анализа мочи необходимо исключить инфекцию нижних мочевых путей, которая может быть причиной стойких расстройств мочеиспускания. Кроме того, в случае гематурии больного следует своевременно направить на консультацию к урологу с целью дополнительного обследования на предмет опухолевых новообразований.

К числу наиболее широко используемых инструментальных методик относится **ультразвуковое исследование** (УЗИ). Метод позволяет выявить нарушения уродинамики, наличие конкрементов, гипертрофию стенки мочевого пузыря, размеры предстательной железы и объем остаточной мочи. Интересен тот факт, что в 2002 г. A. Tubaro и L. Miano сравнили процесс утолщения детрузорной мышцы вследствие инфравезикальной обструкции с тем, как происходит увеличение сердечной мышцы при стенозе клапанов [12]. Более того, последующие работы позволили оценить прогностическую ценность гипертрофии детрузора. Так, T. Kessler и соавт. выявили, что толщина детрузора позволяет прогнозировать инфравезикальную обструкцию аналогично исследованию давление-поток. Авторы предположили, что УЗИ как менее инвазивный и более доступный метод в деятельности врача общей практики может в ряде случаев заменить специализированное уродинамическое исследование [13]. Однако на сегодняшний день давление-поток является «золотым стандартом» в дифференциальной диагностике инфравезикальной обструкции и гипоконтрактильности детрузора, это является прерогативой врачей-урологов. В случае наличия доступного урофлоуметра терапевт может оценить объем и максимальную скорость мочеиспускания пациента и по его итогам при верификации нарушений мо-

чеиспускания направить больного к урологу для углубленного обследования.

Основными задачами лечения пациентов с СНМП являются обеспечение достойного качества жизни путем купирования клинических проявлений и предотвращение прогрессирования заболеваний, проявляющихся СНМП. Прежде всего следует обратить внимание на образ жизни пациента. Важными моментами поведенческой терапии являются увеличение физической активности, снижение веса, соблюдение питьевого режима. Конечно, эти меры не являются определяющими, но, безусловно, играют важную роль в комплексе мероприятий, направленных на борьбу с СНМП.

Что касается медикаментозной терапии, то в настоящее время существует достаточно широкий арсенал средств, позволяющий подобрать препараты тому или иному пациенту исходя из основных причин СНМП. α -блокаторы и ингибиторы 5- α -редуктазы являются традиционными компонентами лечения мужчин с ДГПЖ.

Антиадренергические препараты блокируют рецепторы гладкой мускулатуры шейки и стенки мочевого пузыря, частично – предстательной железы и таким образом улучшают отток мочи. Клинически это проявляется уменьшением количества мочеиспусканий, включая ночные, и ощущением более полного опорожнения мочевого пузыря в сравнении с исходным. Ответ на прием лекарственных средств этой группы быстрый, в течение нескольких дней. Однако в последующем часто приходится прибегать к комбинации лекарственных средств для поддержания достигнутого эффекта. Кроме того, α -блокаторы не предотвращают прогрессию гиперплазии предстательной железы, которая может привести к острой задержке мочи или потребовать хирургического вмешательства [14]. Важной характеристикой антиадренергических препаратов является уроселективность. Так, тамсулозин вследствие

избирательного действия не требует титрования дозы и имеет меньший риск развития ортостатической гипотензии [15].

Ингибиторы 5- α -редуктазы имеют другой механизм действия. Подавляя конверсию тестостерона в дигидротестостерон – основной стимулирующий фактор роста клеток предстательной железы, эти препараты тормозят процесс гиперплазии. Однако следует отметить, что их эффект развивается не ранее чем через 3-6 мес. регулярно приема.

Существует 2 подтипа энзимов. Финастерид ингибирует только рецепторы 2 типа, тогда как дутастерид подавляет активность рецепторов обоих типов. Существенных различий в отношении уменьшения клинических проявлений СНМП дутастерида по сравнению с финастеридом выявлено не было [16].

Учитывая различные механизмы действия, в ряде случаев целесообразно говорить о комбинированной терапии пациентов с СНМП. α -блокаторы являются лекарственными средствами первой линии для лечения пациентов с СНМП, что обусловлено быстрыми сроками развития клинического эффекта. В рамках клинического исследования *MTOPS* была оценена эффективность монотерапии доксазозином, финастеридом и их совместного приема [17]. Комбинированная терапия продемонстрировала преимущество, выражающееся в снижении риска прогрессии ДГПЖ на 67% при медиане наблюдения 4,5 года, в сравнении с группами монотерапии. В последующем в рамках протокола *CombAT* были проанализированы результаты применения тамсулозина, ингибитора 5- α -редуктазы дутастерида и их комбинации. Критерии включения отличались от таковых исследования *MTOPS*, однако по итогам наблюдения комбинированная терапия также демонстрировала превосходство. При этом следует отметить, что совместный прием препаратов показал больше преимуществ у пациентов с СНМП средней и тяжелой степени и объ-

емом предстательной железы более 30 см³, но менее 58 см³ [18]. Таким образом, комбинированная терапия α -блокаторами и ингибиторами 5- α -редуктазы демонстрирует выгоды в лечении пациентов с СНМП, обусловленными в большей степени ДГПЖ, и помогает уменьшить риск прогрессирования заболевания, развития острой задержки мочи, т.е. необходимость в использовании хирургических методов.

При обращении пациента с СНМП следует помнить, что в ряде случаев существенный вклад в клиническую картину вносит гиперактивность мочевого пузыря. Важно понимать, что у значительного числа мужчин, страдающих СНМП, имеет место как ДГПЖ, так и гиперактивность детрузора [19]. При этом гиперактивная симптоматика может быть как первичной, так и вторичной вследствие нарушения обменных процессов в детрузоре по причине длительного существования инфравезикальной обструкции. В таких клинических случаях α -блокаторы тоже находят свое применение. Кроме того, ряд клинических исследований продемонстрировал, что комбинация антимускариновых препаратов с антиадренергическими эффективна при лечении пациентов с симптомами ГАМП и инфравезикальной обструкцией [20,21].

В рамках протокола *TIMES* было рандомизировано 879 мужчин с СНМП, включая симптоматику гиперактивности детрузора, в четыре группы приема препаратов: плацебо, тамсулозин, толтеродин быстрого высвобождения, тамсулозин в сочетании с толтеродином. При первичной оценке результатов лечения 80% пациентов, получающих комбинированную терапию, отметили клиническое улучшение. В группах монотерапии уменьшение симптоматики отметили 71% больных в группе тамсулозина и 65% – в группе толтеролина. Среди принимавших плацебо этот показатель составил 62%. Комбинированная терапия также демонстрировала преимущества при оценке urgentных позывов и сопряженных

с ними эпизодов недержания мочи, количества суточных мочеиспусканий, показателей шкалы IPSS.

В отношении переносимости можно отметить, что сухость во рту была наиболее частым побочным эффектом: она отмечена у 21% пациентов из группы, получавшей комбинированное лечение. В каждой из групп монотерапии эта цифра составила 7%, плацебо – 2% пациентов. Обращает на себя внимание тот факт, что частота острой задержки мочи в группе, принимавшей тамсулозин в сочетании с толтеродином, была невелика и составила всего 0,9%. В группах монотерапии – 1,9% (толтеродин) и 0% (тамсулозин), 1,8% – плацебо [22].

Что касается возможных побочных эффектов α -адреноблокаторов, следует обращать внимание на риск развития ортостатической гипотензии. Вследствие этого терапия неселективными препаратами должна начинаться с малых доз. Побочные эффекты М-холиноблокаторов определяются локализацией подтипов мускариновых рецепторов в различных органах, степенью сродства препаратов к ним и фармакокинетическими параметрами. Сухость во рту, запоры, головная боль и нарушения зрения – наиболее частые нежелательные эффекты М-холинолитиков.

Частота развития побочных эффектов увеличивается с возрастом. У пациентов старшей возрастной категории повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера, изменяется структура М-холинорецепторов, замедлен метаболизм и, как следствие, выведение продуктов распада. В соответствии с этим назначение М-холиноблокаторов пожилым пациентам должно выполняться с осторожностью. Кроме того, от 21 до 32% мужчин пожилого возраста принимают два и более медикамента с антихолинергическим механизмом. Очевидно, эти обстоятельства диктуют необходимость более тщательного подбора препаратов и режима дозирования [23].

Обращает на себя внимание рост хронических заболеваний

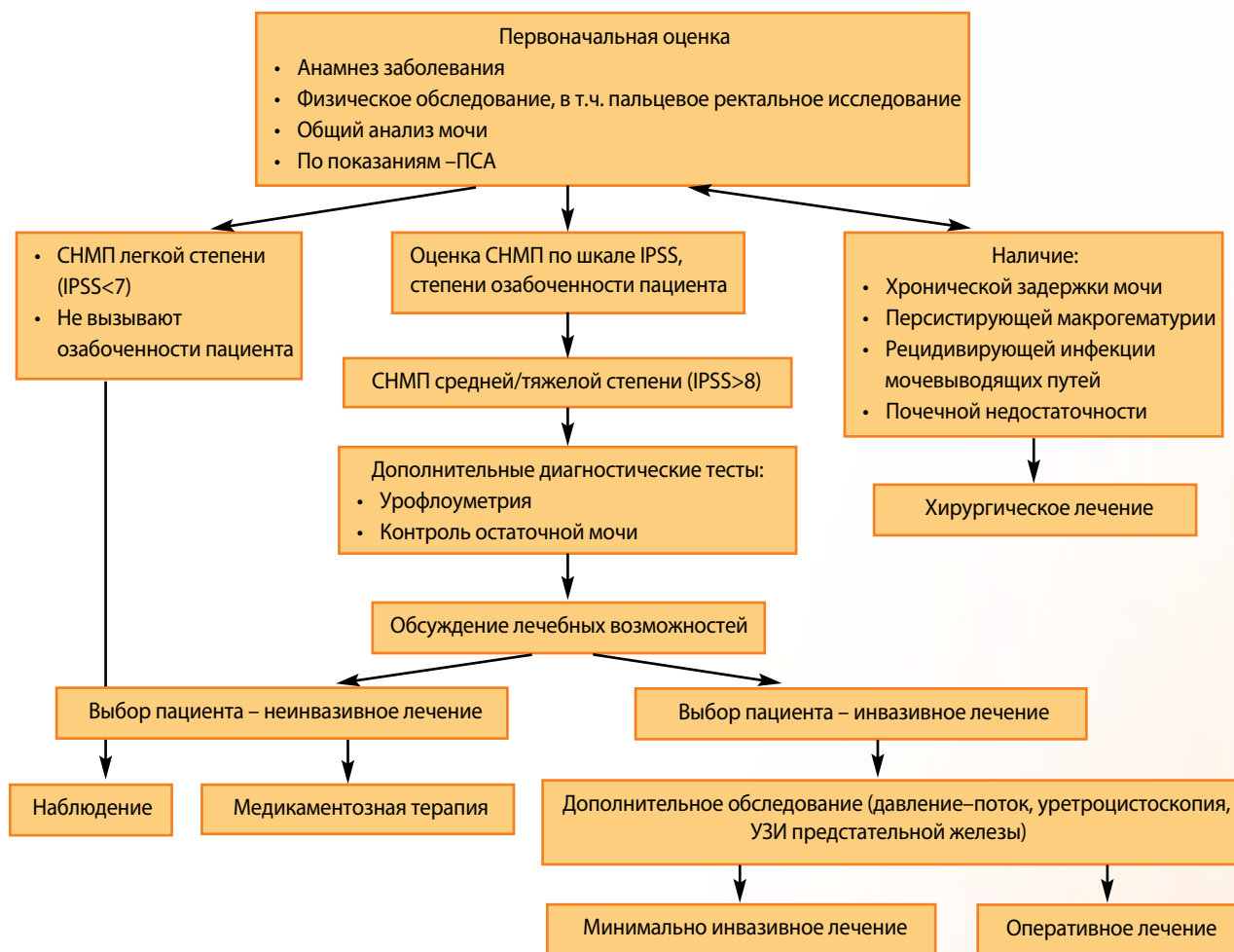


Рисунок 1. Алгоритм ведения мужчин с СНМП [С. Roehborn и соавт., 2010]

почек, увеличивающийся с возрастом. Причины их находятся в широком диапазоне. Нередко длительно существующая инфравезикальная обструкция становится провоцирующим фактором. Таким образом, важно мониторировать функцию почек у категории пациентов, страдающих СНМП и ДГПЖ. В качестве параметра можно рассматривать уровень клубочковой фильтрации. Факторами риска его снижения могут быть длительно существующая гипертензия, сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой системы, нарушение функции почек вследствие инфравезикальной обструкции [24]. Учитывая, что эти заболевания в значительной части случаев присутствуют у мужчин старшей возрастной категории и являются взаимоотношающимися, становится очевидной еще одна из задач врача общей практики.

В случае прогрессирования СНМП, неэффективности консервативной терапии следует рассматривать варианты хирургического лечения. На сегодняшний день это также широкий арсенал, начиная от минимально инвазивных методов до оперативных, в том числе позадилоной аденомэктомии. Согласно имеющимся на сегодняшний день представлениям о СНМП, С. Roehborn и соавт. [25] предложили алгоритм ведения пациентов, представленный на рисунке 1.

Заключение

В свете вышеизложенного совершенно очевидной является роль врача общей практики в выявлении и лечении пациентов с СНМП. Часто именно к специалистам амбулаторного звена, терапевтам впервые обращаются больные с теми или иными нарушениями мочеиспускания. От них зависит правильная диагностика,

обследование, ведение, в том числе и направление за специализированной медицинской помощью к урологу. α -адреноблокаторы традиционно являются препаратами выбора, терапией первой линии пациентов с СНМП. Более того, они демонстрируют клинические выгоды в составе комбинированной терапии с ингибиторами 5- α -редуктазы и антиму斯卡риновыми препаратами. В случае неэффективности медикаментозной терапии у пациентов с длительно существующими СНМП целесообразно решение вопроса о хирургической коррекции. Таким образом, тесное сотрудничество и преемственность в работе врачей-терапевтов и урологов позволит оптимизировать ведение пациентов с нарушениями мочеиспускания и обеспечить достойное качество их жизни.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в Русском медицинском журнале, №5, 2012, 240-243

Синергические аспекты современной фитотерапии



Киселева Т.Л.¹, Дронова М.А.²

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

²НО «Профессиональная ассоциация натуротерапевтов», г. Москва

Современная фармакотерапия (греч. *pharmakon* лекарство + *therapeia* лечение) представляет собой быстро развивающееся направление клинической медицины, разрабатывающее научно обоснованную систему принципов применения лекарственных средств (ЛС) с целью прерывания или замедления развития болезни воздействием этих средств на ее причину или ведущие звенья патогенеза, а также для устранения тягостных или неблагоприятных ее проявлений. Вопросы научной обоснованности, эффективности и безопасности фармакотерапии являются чрезвычайно актуальными для подавляющего большинства ЛС, особенно комбинированных.

К числу классических составляющих понятия «безопасность» в фармакологии, являющихся конечными точками клинических испытаний, относят отсутствие или минимальную выраженность побочных эффектов, отсутствие активных метаболитов и лекарственного взаимодействия с наиболее часто применяемыми препаратами в рамках практически неизбежной полипрагмазии. Зачастую, несмотря на безупречное теоретическое обоснование целесообразности и сочетаемости компонентов комбинированных синтетических ЛС, в ходе клинических испытаний выявляются серьезные риски при их применении [5]. Поэтому одним из наиболее перспективных направлений в лечении различных нозологических форм заболеваний является фитотерапия.

Не останавливаясь на хорошо известных преимуществах стандартизированных растительных препаратов [15-17, 19], следует отметить наличие весьма многочисленной в современном обществе категории потребителей, негативно относя-

щихся к лечению синтетическими или химически модифицированными препаратами и предпочитающими «возвращение к истокам» – к природным средствам растительного происхождения при любой форме патологии. Так, сегодня фитотерапевтические средства принимают до 40% населения европейских стран и США [36].

«Фитотерапевтическое средство» как терминологическая единица обозначает стандартизированный препарат, который либо исключительно, либо преимущественно состоит из биологически активных веществ (БАВ) или субстанций растительного происхождения, а также из лекарственного растительного сырья или галеновых извлечений из него [15, 16, 18, 33]. Регистрация современных фитотерапевтических средств в Российской Федерации сегодня проводится на общих основаниях с синтетическими препаратами и подразумевает наличие доказательной базы по их эффективности (доклинические и клинические исследования) и безопасности (острая и хроническая

токсичность, тератогенность, мутагенность и проч.) [16, 33, 34].

Весьма интересным поэтому представляется анализ рациональности традиционных рецептур официальных многокомпонентных растительных препаратов различных фармакотерапевтических групп, разрешенных к медицинскому применению более трети века назад. Одним из весьма востребованных препаратов, известных на российском рынке более 30 лет, является «Уролесан» [АТХ: G04BC Препараты для лечения нефроуролитиаза].

Востребованность препаратов со стороны специалистов и населения, как правило, обусловлена целым рядом факторов, в частности, эффективностью, ценовой доступностью, природным происхождением, стандартным качеством и даже соблюдением известного в фитотерапии правила: «лечи ареалом», то есть препаратами на основе отечественных лекарственных растений. Уролесан (*Urolesanum*), рецептура которого имеет корни в отечественной традиционной и народной медицине, был разработан и зарегистриро-

ван в СССР в 80-х годах прошлого столетия, прошел необходимые процедуры перерегистрации и до настоящего времени воспринимается специалистами как надежный и безопасный уrolитик и уросептик.

В соответствии с утвержденной Инструкцией к применению, Уролесан обладает антисептическими свойствами, повышает диурез, подкисляет мочу, увеличивает выделение мочевины и хлоридов, усиливает желчеобразование и желчеотделение, улучшает печеночный кровоток. Препарат применяется при лечении мочекаменной болезни, солевых диатезов и воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей. Уролесан выпускается как в форме капель, так и в форме сиропа для детей. Не так давно на рынок вышел Уролесан в форме капсул, с подтвержденной эффективностью действия капель. По данным НО ПАНТ (www.naturoprof.ru), наиболее популярными официальными показаниями к назначению препарата являются различные формы мочекаменной болезни, а также острые и хронические пиелонефриты [16, 17].

Поэтому в настоящей работе особый интерес для нас представляло обоснование эффективности препарата при его использовании в качестве базисной терапии или в составе комплексного лечения мочекаменной болезни (МКБ), а также острых и хронических инфекций мочевых путей.

Цель исследования

Анализ рецептуры препарата «Уролесан» с позиций принципа кинетического синергизма и современных представлений о БАВ, обуславливающих широкий спектр фармакотерапевтического действия стандартизированных растительных препаратов.

Методы: информационно-аналитический, исторический.

Проблема Целого и Частного в фитотерапии

Вслед за повальным увлечением процессом выделения активного начала в виде кристаллических соединений из сырья природного про-

исхождения, в 60-х годах XX века вновь окрепла точка зрения о целесообразности возврата к галеновым препаратам, сохраняющим нативный (натуральный) природный комплекс БАВ [13, 14, 19, 38]. Уже в 1979 году президент и основатель Национального института фитотерапии Франции в Париже Поль Белэш (P. Belaiche) категорично заявил, что «желание лечить единственным компонентом, отбросив все растение или пренебрегая сложными растительными препаратами, достоверно является серьезной ошибкой» [35].

Ему же принадлежит следующее высказывание, повлекшее за собой в конце 90-х годов целый ряд успешных клинических исследований растительных препаратов в соответствии с принципами GCP: «У некоторых специалистов из-за недостатка информации до сих пор сохраняется желание любой ценой заключить терапевтическую истину в одну формулу. Однако жизнь развивается благодаря разнообразию ферментных реакций. Патологическое состояние создано по подобию физиологического состояния, то есть сложного, полиморфного, многонаправленного. Нелогичны те, кто хочет показать, что действие одной чистой молекулы является достаточным для регулирования множества возмущенных реакций. Патологическое состояние не может быть сокращено или ликвидировано только химическим агентом, поскольку оно не является мономорфным» [35].

В 1991 году были опубликованы результаты научных исследований, проведенных в КНР, достоверно показывающие, что «благодаря взаимному сдерживанию или подкреплению в действии друг друга, лекарственные растения (или другие природные ингредиенты) могут полностью проявлять свое действие, ограничивая собственную токсичность [13, 38]. Этим объяснялся тот факт, что практически все традиционные медицинские школы с древнейших времен использовали многокомпонентные ЛС природного происхождения [13, 16]. Описанное явление десятилетием раньше Поль Белэш впервые предложил обозна-

чить термином «фитокинетическая синергия», под которым подразумевалось симбиотическое действие составных элементов одного и того же растения или разных растений [35].

Кинетический синергизм в фитотерапии

Одним из известных способов повышения эффективности любой многокомпонентной системы (в данном случае, многокомпонентного растительного ЛС) является использование композиций различных ингредиентов, проявляющих эффект синергизма. Под синергизмом, или синергией (греч. *συνεργία*, от греч. *syn* – вместе + *ergos* – действующий, действие) понимают суммирующий эффект взаимодействия двух или более факторов, характеризующегося тем, что их действие существенно превосходит эффект каждого отдельного компонента в виде их простой суммы.

Различают три вида реализации механизмов синергизма ингредиентов: кинетический (отсутствие какого-либо взаимодействия между компонентами смеси), химический (химическое взаимодействие ингредиентов или продуктов их превращения) и физический (обусловлен влиянием физических факторов или физическим взаимодействием компонентов).

Проведенный нами анализ рецептур традиционных лекарств и арсенала современных фитотерапевтических препаратов, разрешенных к медицинскому применению на территории РФ [8, 15], позволил установить наличие целого ряда ЛС, **дублирующих основные виды действия** друг друга, и выявить следующие закономерности.

Количество ингредиентов в индивидуальных прописях варьирует в зависимости от национальных и личностных особенностей традиционных фитотерапевтов [2, 10, 13, 22-26, 37, 40], а в готовых растительных препаратах – в зависимости от лекарственной формы и страны-производителя [13, 14, 41, 42].

Национальные особенности подбора рецептур при обсуждении вопроса кинетической синергии в фитотерапии наиболее наглядно

можно проследить на растительных препаратах европейских и восточных стран [14].

Лекарства традиционных европейских школ и современные фитопрепараты, как правило малокомпонентны, строятся по определенному алгоритму (1-2 основных ингредиента, 1-2 – усиливающих действие основного, одного корригента, действие которого как правило совпадает с основным, и одного наполнителя, придающего лекарству привлекательный вид, действующего также однонаправленно с основным ингредиентом) [6, 16].

Восточные рецептуры опираются на местные сырьевые источники, учитывают национальные особенности больного и традиции местной школы ТМ. При этом до сих пор приветствуются многокомпонентные лекарства с числом ингредиентов, достигающим до 50 [13, 30-32]. М.А. Гриневиц [9] объяснила это желанием усложнить природный комплекс с целью обогащения его информационным содержанием в соответствии с теорией структурной информации и современными научными представлениями об информационном содержании пищевых и лекарственных растений [3-5]. Более понятным с точки зрения современных физиологов и клиницистов является следующее объяснение. Поскольку в патогенезе большинства хронических заболеваний значительное место занимают нарушения в «центральном регуляторном треугольнике»: нервной, иммунной и эндокринной системах, самостоятельную задачу представляет нормализация их функций практически при любом заболевании [19, 27, 29], для чего в пропись вводятся соответствующие ингредиенты (патогенетическая фитотерапия) [16].

Еще одной особенностью восточных рецептур является дублирование в одной прописи определенного вида действия несколькими компонентами, работающими по разным механизмам [9, 11-13, 30-32]. В одном из исследований, например, в результате анализа более 1000 восточных рецептур (японских, корейских, китайских лекарств) было установлено 422 случая дублирования

одноименного действия, причем тонизирующее дублировалось 91 раз, мочегонное – 63, антитоксическое – 46, отхаркивающее – 44, спазмолитическое – 27 раз [9, 13].

Другими словами, в отличие от европейских школ, восточные рецептуры демонстрируют преимущественное включение в них средств общего действия на организм (до 60% ингредиентов), меньшая часть – симптоматического и совсем небольшая – местного действия. А наиболее часто используемыми видами общего действия как раз и являются антитоксическое, противовоспалительное и тонизирующее [13].

Анализ рациональности состава препарата «Уролесан» с позиций современных представлений о БАВ растительного происхождения

После неспецифических воспалительных заболеваний почек и мочевых путей мочекаменная болезнь (МКБ) в урологической патологии занимает второе место по распространенности [20, 28]. Заболеваемость МКБ в мире составляет от 0,5 до 5,3%. Еще в конце прошлого века было достоверно показано, что в некоторых странах и ареалах это заболевание носит эндемический характер, что, по мнению большинства ведущих урологов, обусловлено особенностями климатических факторов, составом воды, характером питания [7, 20, 21].

Лечение мочекаменной болезни состоит в удалении камней, устранении причины, вызвавшей их образование, и купировании сопутствующих воспалительных явлений в мочевых путях. Мочекаменная болезнь – в первую очередь хирургическое заболевание, так как для избавления от конкрементов в большинстве случаев необходимо прибегать к тому или иному оперативному способу их удаления. Исключение составляют камни, состоящие из солей мочевой кислоты – уратов, которые подвергают более или менее успешному растворению цитратными смесями (уралит У, блемарен и т.д.). Терапия цитратными смесями в те-

чение 2-3 месяцев нередко приводит к полному растворению подобных камней. В отношении камней другого состава камнерастворяющая терапия оказывается неэффективной. В то же время успешное применение малоинвазивных лечебных технологий, таких как дистанционная литотрипсия, обуславливает снижение интереса к новым исследованиям в области медикаментозной терапии и профилактики мочекаменной болезни, что может быть вероятной причиной роста заболеваемости. Однако удаление камня или его самостоятельное отхождение из мочевых путей не исключает возможности рецидива болезни, поскольку патогенетические процессы уролитиаза, как правило, не устраняются. Поэтому существенно возрастает роль направленных на профилактику рецидивов консервативных методов лечения данного заболевания (медикаменты, физио-, бальнео- и фитотерапия).

С позиции современных представлений о БАВ, Уролесан обладает широким спектром фармакотерапевтического действия, характерным для стандартизованных растительных препаратов. Научно обоснованные представления о фармакотерапевтическом действии БАВ, входящих в состав Уролесана, компилированы нами в таблице. Из данных таблицы видно, что многокомпонентный состав препарата обуславливает не только различные механизмы действия его ингредиентов, но и обеспечивает надежность терапии за счет дублирования однонаправленных видов действия с помощью соединений, принадлежащих к различным группам БАВ. Так, терпеновые компоненты эфирных масел различного строения, входящие в состав Уролесана, уменьшают выраженность воспалительных процессов, способствуют усилению кровоснабжения почек и печени, оказывают диуретическое, желчегонное и бактерицидное действие, а также нормализуют тонус (снижают спазм) гладких мышц верхних мочевых путей и желчного пузыря. Стимулируя почечное и печеночное кровообращение, терпеноиды вызывают увеличение моче- и желчеотделения. БАВ полифенольной природы в сочета-

нии с органическими и минеральными солями кремния, магния и калия образуют защитные коллоиды в моче [13, 14, 17, 27]. Для сохранения кристаллоколлоидной стабильности мочи в стандартной терапии применяют ЛС растительного происхождения, а также синтетические ретинол и альфа-токоферол [34], которые в своей натуральной форме присутствуют в составе препарата Уролесан (каротиноиды, токоферолы жирнокислотной фракции), что существенно повышает их биодоступность и эффективность по сравнению с синтетическими аналогами.

Для полифенолов, и в частности флавоноидов (в т.ч. антоцианов, катехинов), доказанными являются выраженное противовоспалительное, капилляроукрепляющее, антиоксидантное и антигипоксантное виды действия. Благодаря вкладу в суммарный эффект каждой группы БАВ, Уролесан оказывает выраженное противовоспалительное действие, способствует выведению мелких конкрементов из почек, мочевого и желчного пузыря, и даже препятствует их образованию за счет конкурентных отношений соединений кремния, поступающих из растений, и кальция [13, 14, 17, 27]. Для уменьшения кристаллообразования, роста и агрегации кристаллов оксалата кальция и кальция фосфата в моче также чрезвычайно важное значение имеют витамины, в частности, токоферолы [34], поступающие в организм с жирнокислотной фракцией и растительной макро-микроэлементной составляющей препарата Уролесан. Пиридоксин способствует уменьшению синтеза щавелевой кислоты и стимуляции процессов ее нейтрализации в печени [34].

Огромную роль в терапии МКБ и воспалительных заболеваний почек и мочевого пузыря играют свободные аминокислоты лекарственных растений (участвуют в биосинтезе, транспорте и повышают биодоступность других групп БАВ) [14, 16], в т.ч. метионин и глутаминовая кислота, входящие в виде готовых препаратов (синтетического происхождения) даже в стандартную терапию

при фосфатном типе камнеобразования [34].

За счет наличия терпеноидов и полифенолов флавоноидной природы, препарат оказывает мягкий седативный и спазмолитический эффект, что очень важно при отхождении конкрементов.

Способ применения и дозы

Уролесан применяют внутрь до еды по 8-10 капель на кусочке сахара под язык 3 раза в сутки. Длительность приема 5-30 дней. При необходимости возможны повторные курсы. При почечной и печеночной колике разовую дозу можно повысить до 15-20 капель. Дозы для детей в возрасте 7-14 лет – по 5-6 капель (на сахар) 3 раза в сутки. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, гастрит (кроме гастрита с секреторной недостаточностью), пептическая язва желудка и двенадцатиперстной кишки. При передозировке возможны тошнота, головокружение; лечение: обильное теплое питье, покой, прием активированного угля, назначение атропина сульфата (0,0005-0,001 г). При повышенной чувствительности к препарату возможно возникновение легкого головокружения, тошноты, рвоты, диспептических явлений, иногда аллергических реакций в виде сыпи, зуда, крапивницы. В целом Уролесан хорошо переносится, что позволяет применять его у детей с семилетнего возраста.

Обсуждение результатов

Одним из факторов, обуславливающих востребованность препарата, является его эффективность и надежность, в том числе при неясном диагнозе или невозможности четкого выделения субстрата болезни на том или ином этапе развития патологического процесса.

Из таблицы видно, что состав препарата Уролесан более 30 лет назад был подобран с учетом основных правил классической фитотерапии [19] и демонстрирует пример комплексного воздействия на различные звенья патологического процесса и на организм в целом. Здесь следует напомнить, что одним

из постулатов любого лечебно-профилактического процесса в фитотерапии является действие не только на пораженный орган, но и на сопряженные системы организма [16, 19]. Анализ таблицы позволил также установить, что надежность препарата повышается за счет реализации одного из наиболее часто используемых принципов восточной фитотерапии – дублирования однонаправленных видов активности с помощью ингредиентов различного химического строения и разных механизмов их действия [13].

Исследуемый препарат является классическим примером реализации принципов кинетического синергизма и демонстрирует неоднократно дублируемые разнообразные виды и механизмы действия входящих ингредиентов. Другими словами, рецептуру исследуемого препарата можно с уверенностью отнести к классическим прописям фитотерапии, проверенным уже не одним поколением специалистов.

Заключение

Таким образом, проведенное информационно-аналитическое исследование позволило установить, что состав готового лекарственного средства (комбинированного стандартизированного растительного препарата) «Уролесан» наглядно демонстрирует известный в фитотерапии принцип кинетического синергизма компонентов, когда однонаправленные виды фармакотерапевтического действия надежно реализуются в организме по различным механизмам с помощью биологически активных веществ разнообразного строения. Реализация этого принципа, наряду с натуральным происхождением и стандартным качеством исследуемого безрецептурного фитотерапевтического средства, обуславливает надежность терапии, в том числе в период установления точного диагноза, и востребованность исследуемого препарата как специалистами, так и населением.

Список литературы находится в редакции

Таблица 1. Виды фармакогепативического действия биологически активных веществ растительного происхождения, входящих в препарат Уролесан

Компонент препарата Уролесан, на 100 г	Название		Применение растения в официальной медицинской практике	БАВ, переходящие из растения в препарат	Фармакогепативическое действие БАВ
	Производящее растение (Семейство)	русское лагинское			
Масло пихтовое, Oleum Abietis (Abietis Balsamum) - 8 г	Пихта сибирская	Abies sibirica Ledeb.	Источник эфирного пихтового масла и живицы. Сырье для получения масляных растворов и эмульсий	1. Терпеноиды (эфирные масла) с преобладанием борнилацетата – ок. 50-60 %; сопутствующие терпены – борнеол, камфен, альфа- и бета-пинен 2. Жирорастворимые витамины	Противовоспалительное, раздражающее, выраженное антисептическое, ренергирующее В сочетании с соединениями кремния, магния, калия препятствуют кристаллообразованию, росту и агрегации кристаллов оксалата и фосфата кальция
Масло мяты перечной, Oleum Menthae piperitae - 2 г	Мята перечная	Mentha piperita L.	Седативно-спазмолитическое, желчегонное; источник эфирного мятного масла	1. Терпеноиды (эфирные масла), основные компоненты ментол (50-80 %), ментон (10-20 %), ментофуран, эфиры ментола с уксусной и изовалериановой кислотами (5-20 %). Кроме того, содержится в свободном виде изовалериановая кислота. 2. Макро- и микроэлементы, в том числе в форме органических и минеральных солей	Выраженное спазмолитическое, седативное, противовоспалительное, антисептическое, выраженное анальгетическое, легкое раздражающее, диуретическое и желчегонное Коферменты ферментов. Источники защитных коллоидов, препятствующих образованию, росту и агрегации оксалатов и фосфатов кальция в моче
Масло касторовое (масло семян клещевины обыкновенной), Oleum Ricini, 11 г	Клещевина обыкновенная	Ricinus communis L.	Источник жирного масла, обладающего слабительным действием	1. Жирное масло, состоящее на 85-87 % из однокислотного триглицерида рицинолевой кислоты (12-гидроксиолеиновая кислота); олеиновая к-та (ок. 9 %), линолевая к-та (ок. 3 %) 2. Жирорастворимые витамины	Слабительное (масло расщепляется липазой в тонком кишечнике с образованием рицинолевой к-ты, которая вызывает раздражение рецепторов кишечника, приводящее к усилению перистальтики) В сочетании с соединениями кремния, магния, калия препятствуют кристаллообразованию, росту и агрегации кристаллов оксалата и фосфата кальция
Спиртовой экстракт семян моркови дикой, - Extractum fructibus Dauci carotae 23 г	Морковь дикая	Daucus carota (L.) Thell.	Спазмолитическое, обладающее диуретическими, бактерицидными, противовоспалительными свойствами	1. Терпеноиды (эфирные масла) – 1.4-2.9 % с преобладанием гераниола (до 60 %), цитраль, альфа-пинен, лимонен, азарон 2. Кумарины (0,8 %) – кумарин, умбеллиферон, эскулетин, скополетин, а также фурукумарины (ксантогосин, пеucedанин) 3. Сопутствующие в-ва: - жирное масло (11-50 %), - флавоноиды (производные лютеолина, диосметина, кверцетина, апигенина), - макро- и микроэлементы, - свободные аминокислоты, в т.ч. метионин и глутаминовая кислота	Бактерицидное, спазмолитическое Спазмолитическое, способствующее отхождению камней из мочеточников Противовоспалительное, защищающее от повреждающего действия раздражающих веществ, антиоксидантное. В сочетании с соединениями кремния, магния, калия препятствуют кристаллообразованию, росту и агрегации кристаллов оксалата и фосфата кальция. Аминокислоты оказывают метаболическое действие, повышая биодоступность других групп БАВ. Метионин и глутаминовая кислота обладают выраженной активностью при фосфатном типе камнеобразования

Спиртовой экстракт шишек хмеля Extractum Humuli lupuli - 32,995 г	Хмель обыкновенный	Humulus lupulus L.	Седативное при нервности, бессоннице, невралгии. Протиговозное, эстрогеноподобное. Протиговозпалительное (особенно при воспалительных заболеваниях почек, мочевого и желчного пузыря), при заболеваниях селезенки, радикулите и заболеваниях суставов. Диуретическое. Препараты из шишек хмеля традиционно применяются при лечении хронического и острого пиелонефрита, в качестве болеутоляющего при почечно-каменной болезни и циститах	1. Терпеноиды (эфирные масла) – 1-3 %, содержащие моно- и сесквитерпены – мирцен, фарнезен, альфа-кариофиллен (гумулен), бета-кариофиллен 2. Горечи – 11-21 % - производные флороглюцидов и др. 3. Фенольные соединения – флавоноиды – кемпферол, кверцетин, миритетин и их гликозиды (изокверцетрин, рутин, астрагалин, кверцетрин), антоцианидины (цианидин, дельфинидин), (+)-катехин, (-)-эпикатехин; кумарины; фенолкарбоновые кислоты (хлорогеновая, кофейная, феруловая) 4. Макро- и микроэлементы, в том числе в форме органических и минеральных солей 5. Сопутствующие вещества: витамины – группы В, токоферолы, аскорбиновая к-та, эстрогенные гормоны, свободные аминокислоты	Седативное, сокогонное (диуретическое, желчегонное), анальгетическое. Седативное действие обусловлено гл.о. 2-метил-3-бутен-2-олом (по аналогии с немецким препаратом на основе 3-метил-пентин-ола-3), образующегося в организме из горьких кислот в результате биотрансформации Противовоспалительное, протиговозное, антикапилляроукрепляющее, антиоксидантное, антигипоксантное Коферменты ферментов. Источники защитных коллоидов, препятствующих образованию, росту и агрегации оксалатов и фосфатов кальция в моче Капилляроукрепляющее, анальгетическое, протиговоспалительное, антиоксидантное. Токоферолы в сочетании с соединениями кремния, магния, калия препятствуют кристаллообразованию, росту и агрегации кристаллов оксалата и фосфата кальция. Пиридоксин способствует уменьшению синтеза щавелевой кислоты и стимуляции процессов ее нейтрализации в печени. Аминокислоты оказывают метаболическое действие, повышают биодоступность других групп БАВ. Метионин и глутаминовая кислота обладают выраженной активностью при фосфатном типе камнеобразования
Спиртовой экстракт травы душицы Extractum Origani vulgatis - 23 г	Душица обыкновенная	Origanum vulgare L.	Отхаркивающее, потогонное, протиговоспалительное, седативное	1. Терпеноиды (эфирные масла), основными компонентами которых являются ароматические соединения (моно-терпеновые фенолы) – тимол и карвакрол – до 44 %. В нефенольную фракцию эфирного масла входят моно- и сесквитерпены и их кислородные производные 6 п-цимол, геранилацетат (до 5 %), альфа-пинен, мирцен и др. 2. Полифенольные соединения: флавоноиды (гликозиды лютеолина, апитенина, диосметина), дубильные вещества (до 8 % в сырье) 3. Сопутствующие вещества: витамины группы В, аскорбиновая кислота, жирорастворимые витамины; макро- и микроэлементы, свободные аминокислоты	Противовоспалительное, раздражающее, выраженное антисептическое, седативно-спазмолитическое, диуретическое Противовоспалительное, седативно-спазмолитическое, антиоксидантное, антигипоксантное, Р-витаминное См. Хмель обыкновенный, п. 5

Обзор эффективности и безопасности препарата Канефрон® Н при лечении и профилактике урогенитальных и гестационных заболеваний



Набер К.Г.¹ Перепанова Т.С.²

¹Клиника St Elisabeth, г. Штраубинг, Германия

²ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России, г. Москва

Канефрон®Н («Бионорика», Германия) – комбинированный препарат растительного происхождения. В его состав входят золототысячник (*Herba Centaurii*), обладающий диуретическим и антибактериальным действием; любисток (*Radix Levistici*) с его диуретическим (акваретическим), спазмолитическим, а также антибактериальным эффектами; розмарин (*Folia Rosmarini*), который, помимо прочего, обладает также и противовоспалительным эффектом.

Компоненты препарата оказывают выраженное антисептическое, спазмолитическое, противовоспалительное действие на мочеполовой тракт, усиливают кровоток и уменьшают проницаемость капилляров почек, обладают диуретическим (акваретическим) эффектом, улучшают функцию почек, потенцируют эффект антибактериальной терапии. Водный диурез (акварез) – один из основных эффектов препарата. Увеличение мочевыведения, вызванное эфирным маслом (терпеном) любистoka, происходит за счет расширения почечных сосудов, улучшения кровотока. Сосудорасширяющими свойствами наряду с положительным инотропным эффектом обладают и секоиридоидные горечи (золототысячника). Эфирные масла действуют на реабсорбционную способность эпителиальных клеток канальцев. Диуретический эффект фенолкарбоновых кислот связывают с тем, что нерасщепляющиеся кислоты попадают в кровь, снижая щелочной резерв и смещая реакцию крови в кислую

сторону. Смещение кислотно-щелочного баланса в крови и тканях приводит к тканевому эксикозу, и освобождающаяся из тканей жидкость выводится с мочой [20,21]. Спазмолитический (антихолинергический) эффект помимо фенолкарбоновых кислот оказывают и фталиды любистoka: бутилиденфталид и лигустилид [22]. Розмариновая кислота ответственна за противовоспалительный эффект – она ингибирует неспецифическую активацию комплемента и липоксигеназу и в результате тормозит синтез лейкотриенов.

Все компоненты препарата Канефрон®Н содержат активные вещества с антимикробным действием (фенолкарбоновые кислоты, секоиридоиды и др.). Экскреция нерасщепляемых органических (фенол-) карбоновых кислот и их метилированных, глюкуронидированных и сульфатированных продуктов метаболизма может препятствовать росту бактерий.

Рекомендуемые дозы: 1) для взрослых – по 2 драже или 50 капель

3 раза/сут.; 2) для детей школьного возраста – по 1 драже или 25 капель 3 раза/сут.; 3) для детей дошкольного возраста (старше 1 года) – по 15 капель 3 раза/сут.

Показаниями для применения препарата Канефрон®Н являются: комплексная терапия хронических инфекций мочевого пузыря (цистит) и почек (пиелонефрит), неинфекционных хронических воспалений почек (гломерулонефрит, интерстициальный нефрит); профилактика образования мочевых камней, в том числе после их удаления.

Материалы и методы

Клинические исследования Канефрона®Н охватывают период с 1973 г. до наших дней. В табл. 1 рассмотрены некоторые из наиболее интересных публикаций о клинических исследованиях Канефрона®Н из Беларуси [8], России [1-7, 9, 13, 18, 19] и Украины [10-12, 14-17] – всего 19 исследований.

Данные исследования проведены у пациентов, страдавших воспали-

тельными заболеваниями почек и мочевых путей, либо мочекаменной болезнью. Особый интерес вызывала возможность применения препарата у беременных женщин: решение о его использовании должен принимать врач в каждой конкретной ситуации. Соответственно очень важным является подтверждение безопасности применения препарата для самих беременных женщин и его влияния на постнатальное развитие детей, чьи матери принимали Канефрон®Н во время беременности. Данным вопросам посвящены 5 исследований, включенных в настоящий обзор.

Из них два рассмотренных исследования были посвящены вопросам оценки безопасности препарата для плода и возможного влияния препарата на постнатальное развитие детей, чьи матери применяли Канефрон®Н во время беременности. В одном из этих исследований Канефрон®Н принимали 115 беременных женщин, состояние здоровья и постнатальное развитие оценивали у их 115 детей, в другое исследование были включены 1641 беременная женщина и 1641 ребенок.

Результаты

Клиническая оценка действия препарата у взрослых пациентов
Эффекты Канефрона®Н при лечении и профилактике инфекций мочевых путей (ИМП) у взрослых

В обзор включены два наблюдательных и неконтролируемых исследования [2, 9] и три сравнительных [1,10,11], из которых два исследования [10, 11] были проспективными и рандомизированными.

Всего в пяти исследованиях приняло участие 850 пациентов, которым препарат Канефрон®Н назначали либо в виде дополнения к стандартной терапии в фазе обострения заболевания, либо для профилактики рецидивов ИМП.

Длительность приема препарата составила в наблюдательных исследованиях 1-2 мес., в сравнительных – 3 мес. и более (применительно к инфекции верхних мочевых путей).

В наблюдательном исследовании, проведенном проф. Л.А. Сняжковой (РМАПО, Москва), у 91% пациентов с диагнозами «острый пиелонефрит» и «хронический цистит» на фоне инфекций, передающихся половым путем (ИППП), из числа включенных в исследование (n=90), после адекватного этиологического и патогенетического лечения было установлено отсутствие рецидивов заболеваний в течение года на фоне профилактического применения Канефрона®Н [2].

В наблюдательное исследование, которое было проведено проф. С.Н. Калининой и проф. О.Л. Тиктинским с сотрудниками (СПбМАПО), был включен 371 пациент. У пациентов было диагностировано обострение хронического пиелонефрита, хронического калькулезного пиелонефрита, а у 33 пациенток – гестационный пиелонефрит. Было продемонстрировано

эффективное купирование воспалительного процесса (исчезновение болевого синдрома, нормализация температуры тела, снижение лейкоцитурии и бактериурии) на фоне приема Канефрона®Н в рамках комплексной терапии либо монотерапии [9].

В сравнительном исследовании, проведенном проф. Т.С. Перепановой и П.Л. Хазаном (НИИ урологии, Москва), в основную группу вошли пациенты с ИМП, которым Канефрон®Н был назначен в качестве дополнения к основной антимикробной терапии или в виде монотерапии (n=27). В контрольную группу включили пациентов, получавших стандартное антимикробное лечение (n=70). Результаты исследования продемонстрировали существенное повышение диуреза, снижение частоты развития бактериурии и увеличение длительности безрецидивного периода у пациентов основной группы в сравнении с контролем [1].

В проспективное рандомизированное исследование [И.О. Дударь с соавт., Киевский городской научно-практический центр нефрологии и диализа] были включены пациенты с острым пиелонефритом, обострением хронического пиелонефрита и рецидивирующим циститом (n=120). Пациенты основной группы помимо антибиотиков получали Канефрон®Н в течение 3 мес. В группу сравнения вошли пациенты, получавшие фитосбор (толокнянка, василек, дягиль). Была продемонстрирована существенно более низкая частота рецидивов пиелонефрита и цисти-

Таблица 1. Заболевания, при терапии которых изучали эффективность и безопасность Канефрона® Н

Заболевания	Количество исследований	Число пациентов, чьи показатели здоровья оценивали в исследованиях
Взрослые пациенты		
Инфекции мочевых путей	5 [1, 2, 9, 10, 11]	850 (из них – 33 беременных)
Инфекции мочевых путей и специфических гестационных заболеваний у беременных женщин (с/без сахарного диабета)	3 [5, 14, 16]	475
Мочекаменная болезнь	5 [3, 12, 13, 18, 19]	353
Дети		
Инфекции мочевых путей	2 [6, 8]	174
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР), состояние после хирургической коррекции ПМР и мегауретера	2 [7, 17]	270

та у пациентов основной группы по сравнению с группой сравнения. Также отмечалась тенденция к более быстрому выздоровлению среди пациентов, получавших Канефрон®Н параллельно со стандартной терапией в острой фазе заболевания [11].

Проф. Д.Д. Иванов с соавт. (КМА-ПО им. П.Л. Шупика, Киев) провели сходное по дизайну многоцентровое открытое контролируемое исследование, но с участием пациентов с метаболическим синдромом/сахарным диабетом (СД) 2-го типа (n=302). Результаты показали, что у пациентов, получавших Канефрон®Н более 3 мес. для профилактики инфекций нижних мочевых путей и в течение 6 мес. для профилактики инфекций верхних мочевых путей, частота рецидивов была сходна с таковой при профилактике антимикробными препаратами. Кроме того, у пациентов с СД и слабой/умеренной микроальбуминурией наблюдалось антипротеинурическое действие [10].

Заключение

Применение Канефрона®Н с профилактической целью в течение длительного времени (2; 3 и 6 мес.) снижает частоту рецидивов ИМП (как цистита, так и пиелонефрита). Подобный эффект наблюдали и в особых группах пациентов, в частности у пациентов с метаболическим синдромом/СД 2-го типа. У пациентов с СД и слабой/умеренной микроальбуминурией при лечении Канефроном®Н отмечено антипротеинурическое действие.

Действие Канефрона®Н при лечении и профилактике мочекаменной болезни (МКБ) у взрослых пациентов

В пяти исследованиях, которые были включены в данный обзор, пациенты с уrolитиазом получали Канефрон®Н в рамках комплексной терапии МКБ.

Наблюдательное неконтролируемое исследование, проведенное проф. Л.В. Шаплыгиным с соавторами (ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, Москва), включало 47 пациентов с МКБ, получавших Канефрон®Н в течение 4 нед. Исчезновение лейкоцитурии после завершения курса лечения

было отмечено в 59,6% случаев, у остальных пациентов наблюдалось значительное уменьшение лейкоцитурии. Также не было ни одного положительного культурального исследования мочи после терапии [3].

В Первом МГМУ под руководством чл.-корр. РАМН Ю.Г. Аляева было проведено сравнительное исследование, направленное на изучение возможностей применения Канефрона®Н для лечения и профилактики МКБ. В исследовании приняли участие 79 пациентов, у которых были выявлены камни почек или мочеточников. Всем пациентам была выполнена дистанционная ударно-волновая литотрипсия (ДУВЛ). Пациентам основной группы (45 человек) в составе медикаментозной терапии назначали Канефрон®Н. Пациентам контрольной группы (34 человека) проводили только спазмолитическую и противовоспалительную терапию. Было установлено, что применение Канефрона®Н в составе комплексной терапии после ДУВЛ ускоряет отхождение осколков конкрементов из мочевых путей, независимо от их исходной локализации. Так, в течение первых 5 сут. после ДУВЛ произошло отхождение камней у 75,5% пациентов основной группы и у 41,2% – контрольной группы [18].

Позднее в этой же клинике было проведено исследование эффективности Канефрона®Н в метафилактике МКБ. Были определены 2 группы: основная – 35 пациентов, контрольная – 25 пациентов после малоинвазивных оперативных вмешательств (КУЛТ, ДЛТ). Всем пациентам проводили специальную (медикаментозную) метафилактику. Помимо этого, пациенты основной группы получали Канефрон®Н в течение 3-6 мес. На фоне проводимой терапии у пациентов основной группы были выявлены снижение уровня кальция и мочевой кислоты в моче, стабилизация рН мочи на уровне 6,2-6,8. Были отмечены уменьшение доз применяемых медикаментозных препаратов и упрощение достижения стабилизации рН на требуемом уровне. Полученные данные наряду с анализом результатов других ис-

следований позволили сделать вывод о том, что прием Канефрона®Н повышает эффективность метафилактики МКБ у больных с различными видами камнеобразования [19].

В сравнительном исследовании, проведенном проф. В.В. Черненко с сотрудниками (Институт урологии АМН Украины), приняли участие 135 пациентов с МКБ. Пациенты основной группы (31 – после хирургического удаления уратных конкрементов почек; 32 – после ударно-волновой литотрипсии рентген-негативных камней почек и мочеточников; 47 – с мочевиновой гиперкристаллурией) получали Канефрон®Н в течение 8 нед. Пациентам группы контроля (25 человек) проводили обычную метафилактику – диету и фитотерапию стандартными сборами. Авторы отмечали существенное увеличение (p<0,05) суточного диуреза, повышение рН мочи и снижение содержания мочевой кислоты в моче у пациентов основной группы. Все эти показатели можно считать благоприятными для метафилактики образования уратов и оксалатов кальция. Число рецидивов в группе Канефрона®Н было также ниже, чем в контрольной группе [12].

Наблюдательное исследование, проведенное академиком М.Ф. Трапезниковой (урологическая клиника МОНИКИ), включало 32 пациента с камнями мочеточника и/или почек. У всех пациентов был диагностирован рецидивирующий пиелонефрит. Канефрон®Н назначали в течение 4 нед. после нефро- или уретеролитотрипсии и по окончании курса антибактериальной терапии. На фоне проводимой терапии были отмечены увеличение диуреза на фоне обычной водной нагрузки, снижение выраженности пиурии и микрогематурии [13].

Заклучение

Использование препарата Канефрон®Н в лечении пациентов с уrolитиазом и/или после удаления камней оказывает камнеизгоняющее действие. Рекомендуется глубже изучить данные положительные эффекты препарата на метафилактику

дальнейшего камнеобразования в крупном проспективном рандомизированном контролируемом исследовании.

Применение Канефрона®Н в лечении и профилактике инфекций мочевых путей и гестационных заболеваний в период беременности

В данный обзор было включено 3 исследования, в которых оценивали эффективность и безопасность Канефрона®Н для состояния здоровья беременных женщин и родильниц.

В ретроспективное исследование, проведенное проф. Н.В. Орджоникидзе с сотрудниками (НЦАГиП им. В.И. Кулакова, Москва), было включено 300 беременных женщин, страдавших бессимптомной бактериурией, гестационным пиелонефритом или обострением хронического пиелонефрита (1-я группа – 160 женщин), а также хроническими заболеваниями мочевых путей в анамнезе вне обострения (2-я группа – 140 женщин). Пациентки 1-й группы принимали Канефрон®Н в рамках комплексной терапии в течение 3 нед. и затем в течение 1 нед. каждый месяц; пациентки 2-й группы на фоне ремиссии заболевания, при выявлении аномалий мочевой системы, гидронефрозе – в течение 2 нед. каждый месяц. В течение последней недели беременности и на протяжении 7-10 дней после родов все пациентки получали Канефрон®Н в целях профилактики послеродовых осложнений.

Как и ожидалось, у пациенток 2-й группы были зафиксированы лучшие показатели, чем у пациенток 1-й группы. На основании имеющихся данных авторы отмечали разностороннее благотворное действие Канефрона®Н в период беременности и родов. В дальнейшем желательно более подробно изучить данные эффекты в контролируемом клиническом исследовании.

Проф. В.И. Медведь с сотрудниками (Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины) изучал действие Канефрона®Н у 30 беременных женщин с СД 1-го

типа в сочетании с гестационным пиелонефритом (n=18) и обострением хронического пиелонефрита (n=12). Пациенты получали препарат в течение 4 нед. в дополнение к стандартной терапии. Результаты сравнили с данными 60 пациенток со сходными состояниями, которые были пролечены в клинике ранее (контрольная группа). В этом сравнительном клиническом исследовании авторы отмечали существенно более быструю (p<0,05) нормализацию патологических показателей анализа мочи и значительное (p<0,01) снижение частоты рецидивов пиелонефрита – гестационного и хронического – в сравнении с контролем [14]. Эти результаты имеют смысл подтвердить в проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании.

Проф. В.А. Потаповым с сотрудниками (Днепропетровская государственная медицинская академия) было проведено проспективное рандомизированное контролируемое клиническое исследование, включавшее 85 беременных женщин с различными патологическими состояниями почек. Дополнительная терапия Канефрон®Н в течение 14-50 дней значительно быстрее (p<0,05) облегчала симптомы (боли, дизурия, никтурия), обеспечивала значимо более высокую степень нормализации анализов мочи (выраженность пиурии) через 7 дней лечения, способствовала более полной эрадикации возбудителей пиелонефрита и более интенсивной ликвидации отеков по сравнению с контролем. Статистическая значимость двух последних показателей не установлена [16].

Во всех трех исследованиях отмечались высокая степень безопасности и хорошая переносимость Канефрона®Н.

Заключение

Разная продолжительность терапии Канефрон®Н (к примеру, 4-8 нед.) может оказывать положительное воздействие на состояние мочеполовых органов беременных женщин с различными патологическими состояниями почек (как в сочетании с СД, так и без него).

Клиническая оценка действия препарата у детей

В обзор по исследованию эффектов Канефрона®Н в лечении и профилактике ИМП, при ПМР и после хирургической коррекции ПМР и мегауретера у детей включены 4 исследования.

В проспективном сравнительном исследовании, проведенном проф. А.В. Сукало с сотрудниками (Республиканский центр детской нефрологии и заместительной почечной терапии, Минск), дети с острым и хроническим пиелонефритом и инфекциями нижних мочевых путей получали либо монотерапию антибиотиками (n=15), либо антибиотики в комбинации с Канефрон®Н в рекомендуемой возрастной дозировке (n=30). Комбинированная терапия с Канефрон®Н характеризовалась более быстрой нормализацией показателей общего анализа мочи по сравнению с традиционными схемами. Терапия Канефрон®Н зарекомендовала себя безопасной и хорошо переносилась [8].

В проспективном сравнительном исследовании Т.С. Вознесенской с сотрудниками (НЦЗД РАМН, Москва) 129 детей с острым пиелонефритом были распределены в 3 группы. После завершения терапии антибиотиками пациенты в 1-й группе в течение 3 мес. получали Канефрон®Н, во 2-й группе также в течение 3 мес. – нитрофураны (1,5-2 мг/кг 1 раз/сут.). 3-я группа была контрольной, после завершения курса антибиотиков терапию прекращали. В исследовании было установлено существенное снижение частоты рецидивов в обеих группах, получавших профилактику, в сравнении с контрольной группой без профилактики. Группа профилактики Канефрон®Н характеризовалась меньшим числом нежелательных явлений в сравнении с группой, в которой применялись нитрофураны [6].

Наблюдательное исследование, в котором приняли участие 226 детей с ПМР, осложненным пиелонефритом, или после хирургической коррекции ПМР/мегауретера, было проведено проф. Д.А. Сеймивским с сотрудниками (Ин-

ститут урологии АМН Украины, Киев). Наблюдали значительное (примерно в 4 раза) ускорение темпов выздоровления по сравнению с ситуацией, когда Канефрон®Н не был включен в терапию. В целом отмечались хорошая безопасность и переносимость препарата детьми. Для подтверждения полученных результатов следует провести проспективное рандомизированное исследование [17].

В сравнительное исследование, проведенное проф. В.И. Кирилловым с сотрудниками (МГМСУ, Москва), были включены 44 ребенка после хирургической коррекции ПМР III-IV степени. Пациенты были разделены на 2 группы: в основной

группе получали Канефрон®Н в течение 1 нед. до операции и в течение 3 нед. после нее; в контрольной группе – только антибактериальную терапию. Наблюдение проводилось в течение 2 мес. после операции. Отмечалось положительное воздействие препарата на состояние здоровья детей после хирургической коррекции ПМР: ускорение сроков нормализации функциональных показателей состояния почек и верхних мочевых путей (кровообращения, диуреза, концентрационной способности, уродинамики). Помимо этого при приеме Канефрона®Н происходила более быстрая нормализация показателей общего анализа мочи. К сожалению, отсутствуют

результаты более длительного наблюдения [7].

Заключение

Была продемонстрирована эффективность применения Канефрона®Н в профилактике рецидива пиелонефрита, сопоставимая с эффективностью нитрофуранов, однако Канефрон®Н характеризовался лучшей переносимостью. Отмечалось положительное воздействие на состояние здоровья детей после хирургической коррекции ПМР. Для более подробного изучения ряда эффектов желательна проведение проспективных рандомизированных исследований с более длительным периодом наблюдения.

Таблица 2. Число пациентов (только пациенты, получавшие Канефрон® Н), длительность терапии Канефроном® Н и число нежелательных явлений

№ ссылки	Число пациентов, получавших Канефрон® Н (n)	Пациенты (пол)	Длительность лечения	Нежелательные явления
6	43	Дети	3 мес.	1, кожная сыпь
7	22	Дети (Ж/М)	1 мес.	*
8	30	Дети	?	0
17	226	Дети (Ж/М)	макс. 3 мес.	**
1	27	Взрослые (Ж/М)	3 мес.	0
2	90	Взрослые (Ж)	1 мес.	0
3	47	Взрослые (Ж)	1 мес.	0
9	371	Взрослые (Ж/М) (из них 33 беременных)	2 мес.	0
10	127	Взрослые (Ж/М)	3 мес.	0
11	60	Взрослые (Ж/М)	3 мес.	*
12	110	Взрослые (Ж/М)	2 мес.	**
13	32	Взрослые (Ж/М)	1 мес.	0
18	45	Взрослые (Ж/М)	1–2 нед.	0
19	35	Взрослые (Ж/М)	3–6 мес.	0
5	300	Беременные женщины	3 нед., 1–2 нед. в месяц	**
15	30	Беременные женщины	1 мес.	**
16	50	Беременные женщины	14–50 дней	**
4	115	Беременные женщины (оценка влияния терапии на врожденные пороки развития и постнатальное развитие детей)	1–2 мес.	0
14	1647	Беременные женщины (оценка влияния терапии на врожденные пороки развития и постнатальное развитие детей)	3–28 нед.	0

М – пациент мужского пола, Ж – пациент женского пола;

* – безопасность и переносимость не указывались;

** – высокая безопасность и хорошая переносимость упоминались лишь в целом, без специального анализа результатов

Влияние терапии препаратом Канефрон® Н в период беременности на врожденные пороки развития и постнатальное развитие детей

В обзор включены 2 исследования, в которых изучали любое возможное влияние терапии Канефроном® Н в период беременности на частоту врожденных пороков развития и постнатальное развитие детей.

В исследовании, проведенное проф. М.А. Репиной с сотрудниками (СПбМАПО), было включено 115 детей в возрасте от 5 мес. до 3,5 года, рожденных 115 женщинами, принимавшими Канефрон® Н в период беременности (за исключением первых 16 нед.) на протяжении 4-8 нед. Не было обнаружено никаких нежелательных явлений в период беременности, а также воздействий на плод и психофизическое развитие/здоровье детей, рожденных матерями, получавшими Канефрон® Н [4].

В исследовании проф. В.И. Медведя с сотрудниками (Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины, Киев) было проанализировано тератогенное, эмбриотоксическое и фетотоксическое действие препарата Канефрон® Н, который беременные женщины при-

нимали ежедневно на протяжении 3-28 нед. (n=1647). В I триместре беременности Канефрон® Н начали принимать 384 беременных, 1236 женщин получали препарат только во II и III триместрах. В 1220 случаях анализ был ретроспективным и проводился на основании историй болезней, а в 427 случаях исследование было проспективным. С января 2003 г. по декабрь 2007 г. на свет появилось 1647 новорожденных. Было установлено, что препарат Канефрон® Н не оказывал тератогенного, эмбриотоксического и фетотоксического воздействия [15].

Заключение

Терапия Канефроном® Н в период беременности может считаться безопасной и хорошо переносимой беременными женщинами без очевидного тератогенного, эмбриотоксического и фетотоксического воздействия и какого-либо негативного влияния на психофизическое развитие/здоровье детей.

Безопасность и переносимость терапии Канефроном® Н

В 19 исследованиях оценивали показатели состояния здоровья 444 детей, получавших препарат, 1170 взрос-

лых пациентов – преимущественно женщин (пол не всегда указан), 2270 беременных женщин (помимо исследований, в которых беременность была критерием включения, 33 беременные женщины участвовали в исследовании, где беременность не была ни критерием включения, ни критерием исключения) и 1762 детей, родившихся у 1762 беременных женщин. Всего Канефрон® Н получали 3327 человек в течение разных периодов времени – от 1 нед. до 6 мес. (табл. 2).

В большинстве исследований безопасность и переносимость терапии Канефроном® Н описаны подробно: сообщения о нежелательных явлениях отсутствовали, исключение составил только 1 случай кожной сыпи у ребенка с отягощенным аллергическим анамнезом.

Заключение

Таким образом, в представленных исследованиях, в том числе сравнительных рандомизированных, продемонстрированы эффективность и безопасность применения Канефрона® Н в терапии ИМП, гестационного пиелонефрита и МКБ, а также у беременных женщин и детей.

Список литературы находится в редакции

Публикуется с разрешения Администрации Русского медицинского журнала, №18/2012



Канефрон® Н

ГАРМОНИЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ БОЛЕЗНЕЙ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ!

Содержит экстракты растений:

Розмарина
Золототысячника
Любистока

- Диуретическое
- Спазмолитическое
- Противовоспалительное
- Антибактериальное
- Стимулирующее кровообращение в почках

Может применяться вместе с антибиотиками

Форма выпуска:

капли для приема внутрь 100 мл, РК-ЛС-5 №012294 от 22.08.2008
драже №60, РК-ЛС-5 №012306 от 22.08.2008

Разрешение №349 от 23.10.2008



Показания:

- Острый и хронический цистит, пиелонефрит, гломерулонефрит, интерстициальный нефрит (базовая терапия или в качестве дополнительного средства лечения)
- Профилактика образования мочевых камней
- После операционного удаления мочевых камней

Способы и дозы применения:

- Взрослым: по 2 драже или по 50 капель 3 раза в день
- Детям старше 6 лет: по 1 драже или по 25 капель 3 раза в день
- Детям от 1 до 6 лет: по 10-15 капель 3 раза в день
- После ослабления остроты заболевания следует продолжить лечение в течение 2-4 недель

Противопоказания:

- Повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата

Перед применением внимательно прочтите инструкцию

Представительство "Бιονорика СЕ", Казахстан
050060, г. Алматы, ул. Жарокова, 331
Тел./Факс: (727) 250 9399
e-mail: marketing@bionorica.kz

Для лечения и профилактики воспалительных заболеваний почек и мочевых путей

Современные аспекты этиопатогенеза мочекаменной болезни



Серегин А.В.¹, Мулабаев Н.С.¹, Толордава Э.Р.²

¹Кафедра урологии и хирургической андрологии

Российской медицинской академии последипломного образования

²НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, г. Москва

В статье рассматриваются эндогенные и экзогенные причины мочекаменной болезни, а также проблема существования бактерий в виде особых сообществ – биопленок. В составе биопленок возбудители защищены как от факторов иммунной системы организма, так и от различных лекарственных препаратов, в первую очередь от антибиотиков. Способность патогенных бактерий существовать в организме хозяина в виде биопленок рассматривается как одна из причин хронических инфекций.

Этиология и патогенез мочекаменной болезни

Мочекаменная болезнь (МКБ) остается одной из основных причин почечной недостаточности. От 3,6 до 7,3% пациентов, нуждающихся в проведении программного гемодиализа, составляют больные МКБ [1]. Причины развития МКБ делятся на экзогенные и эндогенные. Чем больше причин воздействует одновременно, тем сложнее патогенез МКБ и хуже ее прогноз, что обусловлено частыми рецидивами заболевания и быстрым ростом камней [2].

Экзогенные причины заложены в окружающей среде: это климатические факторы, биогеохимические особенности почвы и воды, питание, экологическая среда, социальные факторы и др. [2, 3]. Среди социальных факторов на первом месте находится гиподинамия, при которой в организме замедляются метаболические процессы, что сопровождается избыточным накоплением камнеобразующих веществ (кальций, фосфаты и мочевая кислота).

Проблема питания как фактор риска развития уролитиаза сложна и многогранна.

Пища с высоким содержанием животного белка приводит к увеличе-

нию количества кальция, оксалатов, уратов и снижению уровня цитратов в моче [4]. Нередко факторами риска рецидива камнеобразования являются инородные тела мочевых путей. К ним относятся катетеры, нерасасывающийся шовный материал, нефростомы, стенты, цистостомы, которые применяются в процессе лечения пациента. Условно к инородным телам можно отнести сгустки крови и фрагменты собственных некротизированных тканей, на которых часто формируются вторичные камни. Этиологическими факторами МКБ могут служить некоторые химические вещества и лекарственные препараты, например сульфаниламиды [5].

Эндогенные причины заложены в организме человека: они могут быть генетическими, врожденными и приобретенными. К эндогенным причинам следует отнести аномалии развития мочевыводящих путей, нарушения микроциркуляции в почках, инфекции почек, изменение состава мочи, усиленное выделение литогенных веществ, нарушение баланса между ингибиторами и активаторами кристаллообразования [6, 7].

В настоящее время выделяют три основных эндогенных механизма

развития гиперкальциемии: 1) повышенное всасывание кальция в кишечнике (абсорбтивная гиперкальциемия); 2) нарушение метаболизма в костях, что приводит к повышенной мобилизации кальция из костной ткани (резорбтивная гиперкальциемия); 3) нарушение почечной реабсорбции кальция или фосфора (реабсорбтивная гиперкальциемия) [2]. Врожденные и приобретенные изменения почечной ткани, обусловленные аномалиями развития органов мочевой системы и малого таза, наличием рефлюксов, беременностью, воспалением и другими факторами, могут приводить к нарушению уродинамики и/или гемодинамики в почках [8].

Регуляция фосфорно-кальциевого обмена в основном осуществляется тремя факторами нейроэндокринной системы: паратиреоидным гормоном, тиреокальцитонином и витамином D. Основная роль принадлежит паратгормону. Составной частью метаболических нарушений при МКБ являются нарушения пуринового обмена и метаболизма мочевой кислоты. Пациенты, у которых образуются камни мочевой кислоты, имеют низкие показатели рН мочи [9].



Роль различных микроорганизмов в камнеобразовании неоднозначна. Некоторые бактерии являются сугубо «местной» причиной вторичного фосфатного камнеобразования. К ним относится уреазообразующая микрофлора: *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*. Другие микроорганизмы – *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Klebsiella* – не выделяют уреазу, но могут потенцировать камнеобразование за счет воспалительного процесса, увеличения содержания мукопротеидов, уростаза, нарушения лимфооттока из почек и нарушения транспорта камнеобразующих веществ в канальцевой системе почек [10].

В последнее время установлено, что кальцийоксалатные конкременты могут иметь инфекционное происхождение. Внутриклеточные бактерии, обнаруживаемые в мочевых камнях человека, способны образовывать фосфатную оболочку и, таким образом, служить центрами кристаллизации и последующего роста конкрементов [11].

Значительную этиологическую и патогенетическую роль в камнеобразовании играет хронический пиелонефрит. У 92% пациентов уролитиаз протекает на фоне пиелонефрита (коралловидный уролитиаз – у 100%). Даже в основе «асептического» уролитиаза нередко лежит скрыто протекающий инфекционно-воспалительный процесс [2].

К факторам нефропатогенности микроорганизмов относятся тропизм к паренхиме почек, феномен прилипания грамотрицательных бактерий к эпителию мочевыводящих путей, сходство микробных антигенов с антигенами человека [12-14]. Основные пути проникновения микроорганизмов в почку – гематогенный, уроногенный и лимфогенный. Лимфостаз и отек интерстиция способствуют фиксации в паренхиме почек патогенных микроорганизмов, а гипоксия почечной ткани – поддержанию жизнедеятельности микробной флоры.

Известно несколько классификаций мочевых камней. Самая распространенная основана на химическом составе конкрементов: кальциевые, струвитные (фосфатные), мочекислые, цистиновые. Оптимальные значения pH для кристаллизации солей мочевой кислоты – до 5,5, щавелевой – 6,0-6,8, фосфорной – выше 7,0. Среди мочевых камней наиболее часто встречаются оксалаты (вевелит, вевделит); фосфаты (карбонатапатит, апатит, струвит и др.), а также ураты (мочевая кислота и ее соли). Остальные минералы наблюдаются эпизодически [15].

Результаты анализа отечественной и зарубежной литературы свидетельствуют о том, что МКБ является одной из самых актуальных проблем урологии и медицины в целом. Современные методы диагностики и лечения заболевания могут давать определен-

ные осложнения, что обуславливает необходимость поиска новых методов диагностики, лечения, профилактики и метафилактики уже сформировавшихся мочевых камней, а также путей предотвращения серьезных осложнений в интра- и послеоперационном периодах, в том числе воспалительного генеза. Кроме того, следует учитывать рост резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам, в том числе к недавно введенным в практику антибиотикам. Во многом это обусловлено способностью возбудителей существовать в виде биопленок – феномена, являющегося причиной хронизации инфекционных процессов.

Биопленки: феномен, структура, способы обнаружения

Еще со времен А. ван Левенгука микробиологам была известна способность бактерий образовывать сложные бактериальные сообщества. В последние годы способность к образованию биопленок была обнаружена более чем у 50 видов бактерий [16]. Прогрессу в понимании феномена биопленок способствовало совершенствование техники микроскопирования и особенно применение конфокального лазерного сканирующего микроскопа, что позволило изучать микроструктуру живых биопленок [17].

Биопленки – это высокоорганизованные бактериальные сообще-

ства, образованные бактериями одного или нескольких видов и состоящие как из активно функционирующих клеток, так и из покоящихся или некультивируемых форм; бактерии заключены в экзополимерный матрикс и адгезированы к инертным или живым поверхностям [17-19].

Погруженные в межклеточный матрикс микроорганизмы в биопленках собраны в микроколонии, которые имеют свои микросреды, отличающиеся уровнями pH, усваиваемостью питательных веществ, концентрациями кислорода. Матрикс пронизан каналами, по которым циркулируют питательные вещества, продукты жизнедеятельности, ферменты, метаболиты, кислород, а также сигнальные молекулы, обеспечивающие взаимодействие бактериальных клеток в пространстве биопленки. В состав билипидного слоя поверхностной оболочки сообщества входит больше кардиолипина и меньше лизофосфолипидов, чем в состав мембран бактериальных клеток, что придает этой структуре повышенную прочность и устойчивость к факторам окружающей среды [20]. Считается, что около 60% внутрибольничных инфекций обусловлены биопленками [21].

Методы исследования биопленок

Для изучения живых клеток и наблюдения их в процессе движения, в том числе при образовании биопленок, применяются фазово-контрастный и интерференционный микроскопы. Регистрация движения клеток может производиться с помощью цейтраферной (покадровой) микрокиносъемки. Использование трансмиссионной электронной микроскопии и специфических красителей позволило определить природу внеклеточных волокон в биопленках и уточнить характер их связи с клетками. Благодаря своей высокой разрешающей способности трансмиссионная электронная микроскопия на сегодняшний день является важнейшим инструментом для исследования биопленок *in vitro* и *in vivo*.

Создание в 1980-х годах однофокусного лазерного сканирующе-

го микроскопа дало возможность изучить биопленки *in situ* в естественном состоянии без нарушения целостности матрикса и способствовало целой серии открытий, легших в основу современной концепции биопленкообразования. В научно-исследовательской практике используются динамические методы получения биопленок *in vitro* в разнообразных сосудах и на поверхности различных носителей: во флаконах, в чашках Петри, в пластиковых планшетах и т.п. [22]. Для наблюдения за процессом формирования биопленок с использованием конфокального лазерного сканирующего микроскопа конструируют так называемые проточные камеры – непрерывно-проточные системы из тefлона, металла или пластика, сквозь которые непрерывно протекает поток пропускают питательную среду. Камеры снабжены визуализационными отверстиями, позволяющими осуществлять непосредственное наблюдение за процессом образования и развития биопленки без ее разрушения. Такие камеры чаще всего бывают однопроточными – для того чтобы свежая среда, поступающая в систему, проходила сквозь клетки и накапливалась в них, но не рециркулировала.

В настоящее время для изучения способности бактерий формировать биопленки разработаны методы их лабораторного получения и количественного учета способности бактерий к их образованию, без которых генетические исследования были невозможны. Одним из наиболее доступных и быстрых методов является культивирование исследуемых бактериальных клеток в 96-луночных пластиковых планшетах в условиях, наиболее подходящих для определенного вида бактерий. Метод основан на способности бактерий формировать биопленки на поливинилхлоридном пластике. Окрасивание полученной биопленки кристалл-фиолетом и количественный учет связанного красителя в спектрофотометре позволяют проводить количественные сравнения способности образовывать биопленки различными мутантными штаммами

бактерий для изучения генетического контроля этого процесса.

Благодаря интенсивным исследованиям удалось охарактеризовать процесс образования биопленок. Так, первичная стадия – это прикрепление планктонных бактерий к различным поверхностям, при котором существенная роль отводится флагаеллам и пилиям. Следующая стадия – созревание, при котором прикрепившиеся клетки теряют подвижность, начинается синтез экзополимерного матрикса – основного компонента биопленки, происходит окончательное формирование сообщества за счет размножения клеток и нарастания биомассы матрикса, формируются трехмерные грибковидные или колоннообразные структуры. Конечный этап – процесс дисперсии бактерий из внутренних участков биопленки в окружающую среду: бактерии приобретают подвижность, выплывают через открытые каналы, с тем, чтобы потом вновь прикрепиться к поверхности и образовать новое биопленочное сообщество [21].

Среди множества факторов, составляющих очевидную выгоду существования в форме биопленки, А. Бут и соавт. выделяют: прикрепление к субстрату, обеспечивающее более выгодные условия доступа к питательным веществам; способность бактерий к более легкому образованию кооперативных структур с другими видами; прикрепление и последующее размножение микроорганизмов с образованием микроколоний и/или пленки, что обеспечивает им более выгодные условия существования, связанные, в частности, с противодействием механическому удалению бактерий из макроорганизма [23].

На сегодняшний день известно, что у различных видов бактерий состав матрикса различается. Установлено, что основным компонентом матрикса биопленок, образуемых *S. typhimurium*, является целлюлоза, матрикса биопленок, образуемых *P. aeruginosa*, – альгинат (полианионный полисахарид), а образуемых *V. serasia* – экзополисахарид, получивший наименование «сепациан»

по видовому названию бактерий [24]. В состав матрикса биопленок входят также нуклеиновые кислоты: так называемая экстраклеточная ДНК (эДНК), которая рассматривается как результат лизиса клеток. Однако U. Bockelmann et al. доказали, что эДНК бактерий формирует некую пространственную структуру [25]. Ее образование может происходить как при росте биопленок, образованных бактериями одного вида, так и при формировании биопленок, образованных несколькими видами бактерий. Кроме того, предполагается роль эДНК в обмене генетической информацией в результате естественной трансформации, а также использование ее клетками в качестве источника питания при голодании.

Биопленки, состоящие из нескольких видов микроорганизмов, толще и стабильнее, чем моновидовые, что может усиливать их устойчивость к антибиотикам [26]. Между отдельными клетками бактерий, принадлежащих к одному и тому же виду, а также к разным видам, родам и даже семействам, осуществляется передача информации с помощью определенного рода сигнальных молекул, которые можно считать «словами» в своеобразном общении бактерий. Передача информации способствует быстрой адаптации популяции бактерий к меняющимся условиям и их выживанию в природной среде [27, 28].

Роль регуляторного механизма «чувство кворума» в образовании биопленок

В настоящее время наблюдается переход от традиционного представления о бактериальных популяциях как об обособленных бактериальных клетках к представлению о них как о целостных структурах, регулирующих свои поведенческие реакции в зависимости от изменения условий обитания. Понятие «чувство кворума» (quorum sensing) означает восприятие клетками изменений среды, которые возникают при достижении бактериальной культурой некоторой пороговой численности, и реакцию

на эти изменения. «Чувство кворума» – это межклеточный механизм бактериального общения, предназначенный для контроля экспрессии генов в зависимости от плотности бактериальной популяции и реализуемый за счет синтеза низкомолекулярных соединений (аутоиндукторов). Аутоиндукторы являются сигнальными молекулами, позволяющими клеткам взаимодействовать друг с другом. Аутоиндукторы синтезируются самими бактериями и относятся к различным классам химических соединений. Один вид может иметь несколько систем, обеспечивающих «чувство кворума», и использовать несколько сигнальных молекул [29, 30]. Известны три основные системы: используется преимущественно грамотрицательными бактериями, другая – грамположительными, третья является универсальной. Уровень синтеза аутоиндукторов возрастает по мере увеличения плотности клеточной популяции. Аутоиндукторы накапливаются до необходимого порогового значения, что приводит к активации экспрессии определенных генов [31].

Роль биопленок в поддержании хронической инфекции

В настоящее время отмечается тенденция к росту удельного веса инфекций в общей структуре заболеваемости: увеличивается количество случаев хорошо известных инфекций, описаны новые инфекционные заболевания. Значительная их часть приходится на долю хронических инфекций, причем более половины развивается у людей с ослабленной иммунной системой. У таких людей возбудителями заболевания являются инфекционные агенты, обитающие в окружающей среде, например *P. aeruginosa*, обитающая в водоемах. Одним из механизмов хронического инфекционного процесса является образование биопленок. Установлено, что многие хронические инфекции, а также инфекции, возникновение которых связано с использованием медицинского имплантируемого оборудо-

вания – линз, катетеров, протезов, искусственных клапанов сердца, – вызываются бактериями, растущими в виде биопленок.

Если роль биопленок при катетер-ассоциированных инфекциях несомненна, то связь биопленок с инфекциями, не вызываемыми чужеродными агентами, не совсем ясна. Как правило, инфекционные заболевания являются результатом сложного взаимодействия между патогеном и хозяином. За прошедшее десятилетие была доказана роль биопленок в развитии целого ряда инфекций человека. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), до 65% заболеваний человека может быть связано с формированием биопленок. Наиболее важной отличительной особенностью бактерий, существующих в составе сообществ, является повышенная (в 100-1000 раз) резистентность к антибактериальным препаратам [32, 33]. Антибиотики в терапевтических концентрациях оказываются эффективными лишь по отношению к диффузно распределенным планктонным культурам, в то время как бактерии внутри биопленки способны размножаться и вновь диссеминировать после завершения курса лечения, приводя к формированию хронических процессов и рецидивам заболевания. Биопленки успешно выживают в присутствии концентраций антибиотиков, значительно превосходящих минимальную подавляющую концентрацию (МПК) [20]. Механизм, при котором бактерии в биопленке достигают такой устойчивости, до конца не изучен. Предположительно, речь идет о таких фенотипических изменениях у бактерий, которые приводят к устойчивости клеток внутри биопленки. Также выделяют два других фактора: инактивацию антибиотиков экстраклеточными полимерами или модифицированными ферментами и ограничение в скорости роста при недостатке питательных веществ. Биопленочная инфекция редко устраняется иммунной системой хозяина: бактерии биопленок освобождают антигены, стимулируют продукцию антител и

приобретают устойчивость к защитным механизмам.

С помощью математической модели было доказано, что мощным барьером для проникновения антибиотиков служит их дезактивация во внешних слоях биопленки. Другие исследователи объясняют ослабление биопленочной восприимчивости к антибиотикам тем, что часть клеток в биопленках испытывают нехватку питательных веществ и существуют в покоящемся или некультивируемом состоянии, а медленно растущие и/или не растущие клетки слабовосприимчивы ко многим антибиотикам. Наиболее распространенной точкой зрения относительно механизма, ослабляющего восприимчивость биопленок к антибиотикам, является представление о том, что некоторые клетки в биопленке приобретают особый защитный фенотип в зависимости от того, на какой поверхности (кость, мягкая ткань, металл или пластик) она обрабатывается [34].

При изучении совместного действия ферментов и антибиотиков на бактерии в биопленках В.В. Тец и соавт. использовали препараты в концентрациях, составляющих 5-100 МПК для диффузно растущих планктонических культур бактерий [35]. Применение антибиотиков в дозе, соответствующей МПК, не сопровождалось статистически значимым уменьшением количества колониеобразующих единиц (КОЕ) в биопленках всех исследованных штаммов [34]. Для эталонных штаммов бактерий и штаммов бактерий, выделенных от пациентов, были получены результаты, имеющие ряд характерных признаков. Общим оказалось снижение выживаемости бактерий в биопленках в присутствии антибиотиков и ферментов, взятых в концентрациях, по отдельности не изменяющих числа КОЕ в сообществе. Этот эффект зарегистрирован как у грамотрицательных, так и у грамположительных бактерий. В присутствии папаина число КОЕ в биопленках при действии различных антибиотиков снижалось в среднем в 2-4 раза, в присутствии вобэнзима – в 2-10 раз [35].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что ферменты в небольших концентрациях могут не только частично угнетать образование микробных биопленок, но и усиливать действие различных неродственных антибиотиков. Такой эффект имеет важное практическое значение, поскольку при развитии инфекционного процесса в естественных условиях клиническая симптоматика возникает в сроки, соответствующие стадиям колонизации и формирования различных моновидовых и смешанных микробных сообществ, ограниченных от внешней среды. Таким образом, применение ферментов, не влияющих на жизнеспособность отдельных микроорганизмов или чувствительность к антибиотикам, позволяет эффективно бороться с бактериальными инфекциями.

Мишенью для воздействия на инфекционный и микробный процесс являются не только сами бактерии, но и биопленки. Если бы нам удалось препятствовать формированию гликокаликса, в который заключены микробы, наверное, достижение цели элиминации бактерий было бы намного более реальным. Начиная с конца 1990-х годов стали появляться работы, в которых изучалась способность некоторых препаратов, например, кларитромицина, ингибировать образование гликокаликса, продуцируемого метициллинрезистентным золотистым стафилококком [36].

Для синегнойной палочки также выявлена способность к формированию биопленки. При детальном изучении механизма воздействия кларитромицина на образование биопленки доказано, что структура биопленки изменяется, уменьшается количество альгината, гексозы, истончается гликокаликс, что способствует проникновению антимикробного препарата, в данном случае фторхинолона. Эффективность фторхинолона оказалась значительно более высокой в присутствии кларитромицина, что привело к эрадикации синегнойной палочки [37].

Также следует отметить, что микробные биопленки повыша-

ют устойчивость бактерий к антибиотикам, по некоторым данным, в 100-1000 раз [38]. В то же время результаты целого ряда исследований свидетельствуют о том, что кларитромицин не только разрушает матрикс биопленок, образованных *P. aeruginosa*, но и уменьшает ее двигательную активность, что способствует снижению вирулентности и существенному повышению эффективности специфических антисинегнойных препаратов [39]. Кроме того, кларитромицин разрушает матрикс биопленки, облегчая доступ другим антибиотикам.

В последних исследованиях доказана роль биопленок в камнеобразовании у урологических пациентов [19]. Разрушение камней во время перкутанной нефролитолапаксии может явиться пусковым механизмом активации роста микроорганизмов, интегрированных в биопленку, а миграция бактерий в новообразованные сосуды в соединительной ткани внутри камня может вызвать бактериемию и септические осложнения. Сохранение спаек с элементами кристаллоподобных образований почечного конкремента после литотрипсии или оперативного удаления камней служит одной из значимых причин рецидива нефролитиаза [40].

Одним из факторов, определяющих эффективность антибактериальной терапии, является длительное сохранение оптимальной терапевтической концентрации антибиотиков в очаге воспаления, способность их проникать в биопленки и оказывать непосредственное воздействие на микроорганизмы инфекционного очага. В связи с этим возникла необходимость в углубленном изучении роли биопленок в этиопатогенезе МКБ в общем и рецидиве камнеобразования в частности, в разработке новых подходов к лечению бактериальных инфекций при МКБ, способствующих предотвращению формирования биопленок или обеспечивающих их разрушение.

Со списком литературы вы можете ознакомиться на сайте www.atmosphere-ph.ru

Впервые опубликовано в журнале «Лечебное дело», 4/2012

Роль комбинированной терапии аденомы предстательной железы после биопсии предстательной железы по поводу повышения уровня ПСА



Охриц В.Е., Богданов А.Б., Велиев Е.И.

Российская медицинская академия последипломного образования, г. Москва

Аденома предстательной железы (АПЖ) – медленно прогрессирующее заболевание, однако у некоторых пациентов прогрессирование носит выраженный характер. У 80% пациентов прогрессирование заболевания связано с усилением симптомов заболевания. Возраст пациента, нарастание симптоматики, низкие урофлоуметрические показатели, большой объем остаточной мочи, высокий исходный уровень простатического специфического антигена (ПСА), объем простаты являются основными факторами клинического прогрессирования АПЖ [1]. В настоящее время большое количество исследований направлено на определение генетических и молекулярных механизмов возникновения и прогрессирования АПЖ. В нормальной ткани простаты процессы клеточной пролиферации уравновешиваются процессами апоптоза. При АПЖ пролиферация, регулируемая тестостероном, преобладает над клеточной гибелью, что приводит к увеличению объема простаты. Традиционно считается, что АПЖ не является предраковым состоянием, однако в научных публикациях в течение многих лет поднимаются вопросы связи АПЖ с простатической интраэпителиальной неоплазией (ПИН) и раком простаты (РП). Данные аутопсий подтверждают, что до 83% РП сочетаются с АПЖ [2]. Эпидемиологические исследования показывают, что распространенность и АПЖ, и РП увеличивается с возрастом. Около 8% мужчин в возрасте 31 года – 40 лет имеют гистологические признаки АПЖ, к 6-му десятилетию жизни этот уровень увеличивается до 50%, достигая 90% к 80 годам [3]. Данные аутопсий молодых мужчин, умерших от травм, демонстрируют, что гистологические признаки РП выявляются уже на 3-м десятке жизни [4]. В отличие от гистологических данных клинически РП обычно выявляется у мужчин старше 50 лет. Процесс является гормонозависимым, и появляются все больше данных о роли воспаления в генезе этих заболеваний.

Высказываются мнения, что РП исходящий из переходной зоны, может быть связан с некоторыми формами гиперплазии. Морфологические и генетические исследования подтверждают, что большинство РП развивается на фоне предсуществующей АПЖ. Кроме того, высокий уровень прогрессирования АПЖ может быть ассоциирован с большим риском развития РП, причем в этом случае заболевание

может носить агрессивный характер [5]. В других исследованиях, напротив, большой объем простаты являлся протективным фактором в отношении агрессивного рака [6].

Условием правильного выбора терапии является точная диагностика и определение биологической природы заболевания, выявление пациентов с высоким риском его прогрессирования.

Материалы и методы

На кафедре урологии и хирургической андрологии Российской медицинской академии последипломного образования с мая 2007 г. по октябрь 2008 г. проведена оценка клинической эффективности и безопасности применения тамсулозина (фокусин) и финастерида (пенестер) у 26 больных в возрасте от 59 до 77 лет (средний возраст 68 лет) с симптомами нарушения функции

нижних мочевыводящих путей, обусловленного АПЖ. Особенностью данной работы явилось то, что пациенты были включены в исследование после проведения трансректальной мультифокальной биопсии простаты по поводу повышения уровня ПСА. В одной группе использовали тамсулозин в качестве монотерапии, в другой – комбинированное назначение тамсулозина и финастерида. Период наблюдения составил 12 мес.

Оценивали влияние приема препаратов на выраженность симптомов АПЖ по шкале I-PSS, размеры предстательной железы (по данным ТРУЗИ), максимальную скорость потока мочи (Q_{max}), среднюю скорость потока мочи (Q_{ave}), функциональную емкость мочевого пузыря (V_{comp}), объем остаточной мочи (V_{res}), уровень ПСА, артериальное давление, мнение пациента об эффективности терапии, а также наличие нежелательных эффектов, вызванных приемом препаратов.

Критерии включения: возраст старше 50 лет, выраженность симптомов по шкале I-PSS ≥ 8 и ≤ 30 баллов, $Q_{max} \geq 4$, и ≤ 15 мл/с, уровень остаточной мочи не более 125 мл, отсутствие клинических признаков РП.

Критерии исключения: оперативные вмешательства на органах малого таза, термотерапия; лучевая терапия органов малого таза; осложненное течение АПЖ (в том числе камни и дивертикулы мочевого пузыря); острая задержка мочеиспускания (ОЗМ) в анамнезе, известная непереносимость препаратов групп α -адреноблокаторов, ингибиторов 5 α -редуктазы.

Всем пациентам до начала терапии была проведена первичная трансректальная мультифокальная биопсия простаты из 12-26 точек в связи с повышенным уровнем ПСА. У всех пациентов при гистологическом исследовании биоптатов были подтверждены АПЖ и отсутствие РП. У 4 пациентов

по данным первичной биопсии была обнаружена ПИН высокой степени и у 2 пациентов – атипичная мелкоацинарная гиперплазия (ASAP), что явилось показанием для повторной биопсии простаты через 6 мес. С целью профилактики воспалительных осложнений после биопсии простаты пациентам был рекомендован прием препаратов группы фторхинолонов в течение 5 дней.

Перед началом терапии пациенты заполняли опросник МИЭФ-5 для оценки сексуальной функции. Выявлено, что 85% пациентов либо не живут половой жизнью, либо имеют тяжелую степень нарушения эректильной функции. Учитывая эти данные, дальнейшая оценка сексуальной функций не проводилась.

Тамсулозин пациенты принимали ежедневно по 0,4 мг однократно после завтрака, финастерид – ежедневно по 5 мг однократно независимо от приема пищи.

Результаты лечения оценивали через 1 мес после начала терапии, затем каждые 3 мес терапии.

Результаты

Все включенные в исследование пациенты относились к группе высокого риска прогрессирования заболевания (исходный высокий уровень ПСА, объем простаты, выраженная симптоматика). За время наблюдения на фоне лечения в обеих группах произошло значимое снижение как обструктивных, так и ирритативных симптомов заболевания, описываемых шкалой I-PSS. Качество жизни пациентов (QoL), выраженное в баллах, в группе монотерапии тамсулозином в начале терапии составило 3,88, через 6 мес терапии – 2,68 и через 12 мес лечения – 2,75. В группе комбинированной терапии аналогичные показатели составили 3,66, 3 и 2,91 балла соответственно. В группе монотерапии через 12 мес лечения количество баллов при ответе

на 1-й вопрос снизилось с 1,9 до 1,38, на 2-й вопрос – с 3,2 до 0,87, на 3-й вопрос – с 2,5 до 1,87, на 4-й вопрос – с 2,8 до 2, на 5-й вопрос – с 2,9 до 2,18, на 6-й вопрос – с 1,2 до 1,13, на 7-й вопрос – с 2,9 до 1,88 балла (рис. 1, 2).

В группе комбинированной терапии количество баллов при ответе на 1-й вопрос снизилось с 1,7 до 0,8 балла, на 2-й вопрос – с 2,2 до 1,5, на 3-й вопрос – с 2,1 до 1,4, на 4-й вопрос – с 2,2 до 1,83, на 5-й вопрос – с 3,2 до 2, на 6-й вопрос – с 2,2 до 1,66, на 7-й вопрос – с 2,8 до 1,83 балла. Сумма баллов через 12 мес лечения в группе монотерапии снизилась с 17,1 до 12,5 балла, а в группе комбинированной терапии – с 16,5 до 11,1 балла (рис. 3,4).

В группе монотерапии через 12 мес лечения Q_{max} увеличилась с 10,8 до 14,4 мл/с, Q_{ave} – с 5,3 до 7,2 мл/с, V_{res} снизился с 21 до 1,25 мл (рис. 5).

В группе комбинированной терапии через 12 мес лечения Q_{max} увеличилась с 9 до 13 мл/с, Q_{ave} – с 4,6 до 6,9 мл/с (рис. 6), V_{res} снизился с 28,4 до 10,8 мл.

В группе монотерапии за 12 мес лечения значимого снижения объема простаты не отмечено, снижение ПСА произошло с 7,2 до 5,37 нг/мл (на 30,3%).

В группе комбинированной терапии через 12 мес

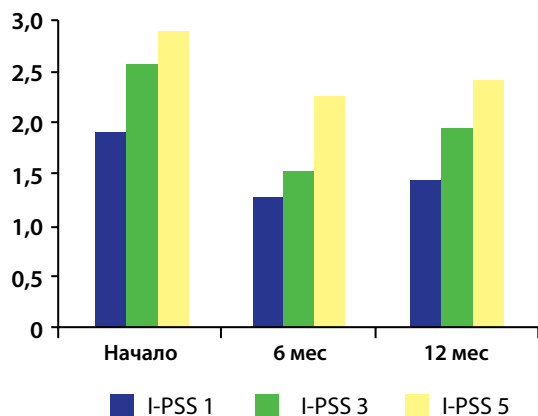


Рисунок 1. Динамика обструктивных симптомов (в баллах) по шкале I-PSS (вопросы 1, 3, 5-й) на фоне монотерапии тамсулозином

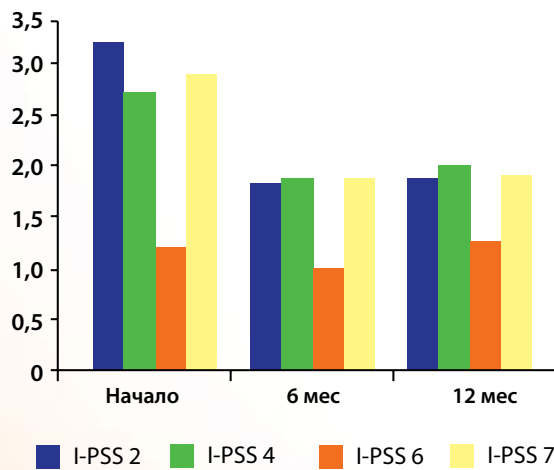


Рисунок 2. Динамика ирритативных симптомов (в баллах) по шкале I-PSS (вопросы 2, 4, 6, 7-й) на фоне монотерапии тамсулозином

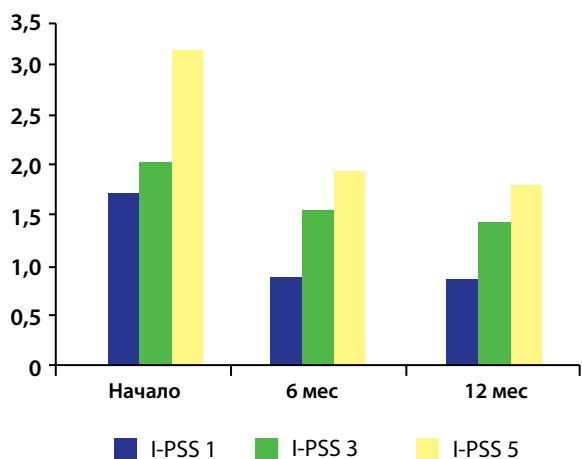


Рисунок 3. Динамика обструктивных симптомов (в баллах) по шкале I-PSS (вопросы 1, 3, 5-й) на фоне комбинированной терапии тамсулозином и финастеридом

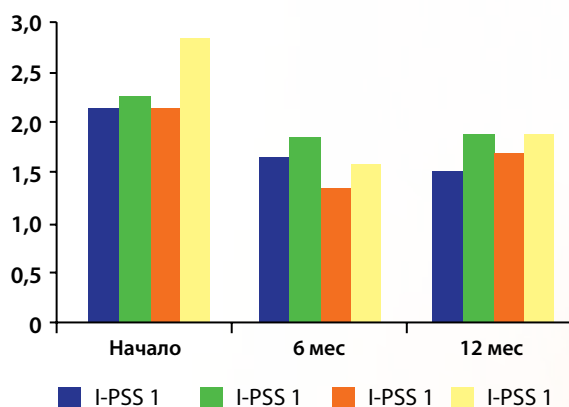


Рисунок 4. Динамика ирритативных симптомов (в баллах) по шкале I-PSS (вопросы 2, 4, 6, 7-й) на фоне комбинированной терапии тамсулозином и финастеридом

лечения отмечено уменьшение объема простаты с 96,2 до 78,6 мл (на 18,2%) (рис. 7). Снижение уровня ПСА произошло с 8,1 до 4,2 нг/мл (на 48,2%).

При повторной биопсии у обоих пациентов с выявленной при первичной биопсии ASAP был обнаружен РП (один из пациентов получал монотерапию тамсулозином, второй – комбинированную терапию). Также аденокарцинома обнаружена у одного пациента, получавшего комбинированную терапию, имевшего ПИН высокой степени при первичной биопсии. Всем 3 пациентам была выполнена радикальная позадилодная простатэктомия. Согласно патоморфологическому заключению у всех пациентов с РП имелась локализованная форма заболевания. У одного пациента, получавшего монотерапию тамсулозином, выявлено осложнение заболевания в виде образования камня мочевого пузыря, в связи с чем пациенту выполнена позадилодная аденомэктомия. Интересно отметить, что у па-

томорфологическом образце у данного пациента имелся фокус ASAP.

Обсуждение

В течение многих лет медикаментозное лечение АПЖ основывалось на облегчении симптомов заболевания. Традиционно для этих целей врачи назначают α_1 -адреноблокаторы, которые позволяют воздействовать и на симптомы накопления, и на симптомы опорожнения. Результаты лечения в группе, получавшей монотерапию тамсулозином, в нашем исследовании подтверждают данные литературы о значимом уменьшении обструктивных и ирритативных симптомов через 1 и 3 мес лечения. Данные нашего исследования показывают, что через 6 мес лечения в группе монотерапии тамсулозином не происходит дальнейшего улучшения симптоматики и объективной оценки мочеиспускания. Данные крупных исследований (см. таблицу) также демонстрируют, что у пациентов

с высоким риском прогрессирования заболевания (объем простаты более 30 см³, уровень ПСА более 1,5 нг/мл) монотерапии α_1 -адреноблокаторами недостаточно [7]. Этим пациентам, безусловно, показана комбинированная терапия с назначением ингибиторов 5 α -редуктазы, которые уменьшают объем предстательной железы, ингибируя продукцию дигидротестостерона, и облегчают симптоматику заболевания. Показано, что именно у пациентов с большим объемом предстательной железы происходит наиболее значимое уменьшение выраженности симптомов АПЖ в ответ на терапию ингибиторами 5 α -редуктазы.

Важно знать, что через 3-6 мес постоянного применения ингибиторов 5 α -редуктазы сывороточный уровень ПСА уменьшается вдвое. Применение правила удвоения ПСА позволяет сохранить ценность ПСА в скрининге РП на фоне лечения ингибиторами 5 α -редуктазы [8]. В урологическом со-

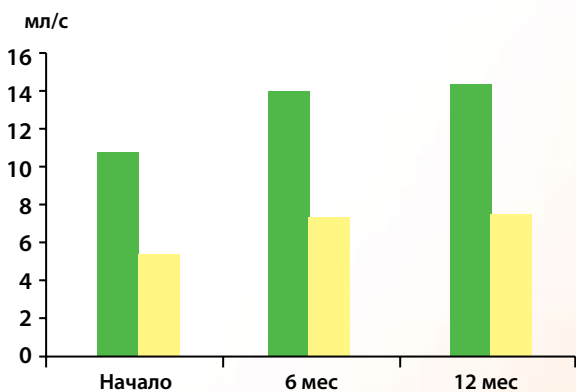


Рисунок 5. Динамика уродинамических показателей (Q_{max} и Q_{aver}) на фоне монотерапии тамсулозином

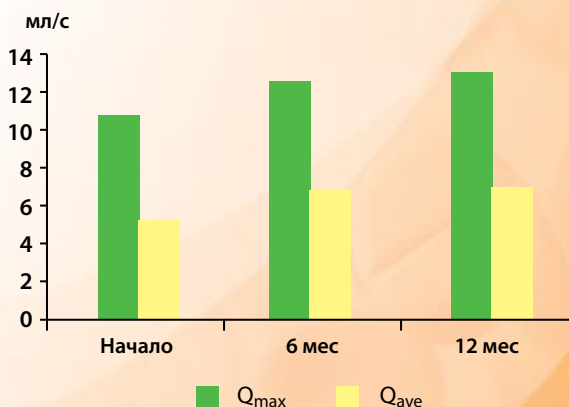


Рисунок 6. Динамика уродинамических показателей (Q_{max} и Q_{aver}) на фоне комбинированной терапии тамсулозином и финастеридом

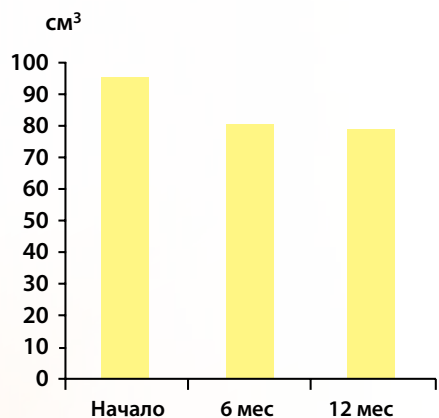


Рисунок 7. Динамика объема простаты на фоне комбинированной терапии тамсулозином и финастеридом

обществе продолжают активные обсуждения влияния ингибиторов 5α-редуктазы на либидо и эректильную функцию. Обратим внимание на то, что в нашем исследовании 85% пациентов либо не вели половую жизнь, либо имели тяжелую эректильную дисфункцию согласно опроснику МИЭФ-5. Приоритетным для больных являлось улучшение мочеиспускания.

В литературе широко обсуждается вопрос о необходимой длительности терапии. Y. Jeong и соавт. [9] опубликовали данные проспективного исследования по влиянию прекращения приема ингибитора 5α-редуктазы на объем простаты и выраженность симптомов АПЖ спустя год после приема препарата. В течение года после отмены препарата вновь отмечалось увеличение объема простаты в среднем на 20%, также наблюдалось ухудшение симптомов. Авторы заключают, что в целях

предотвращения прогрессирования заболевания терапия ингибитором 5α-редуктазы должна носить пожизненный характер.

Как было сказано выше, АПЖ часто сочетается с другими патоморфологическими изменениями в простате – простатитом, ПИН различной степени и РП. Данные о влиянии финастерида на частоту ПИН высокой степени были опубликованы I. Thompson и соавт. [10] на основании проведения дополнительного анализа результатов PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial). Было показано, что в группе финастерида отмечалось значимое уменьшение ПИН высокой степени. Возможно, это является одним из объяснений того, что ингибиторы 5α-редуктазы уменьшают риск РП. Эти данные обращают нас к интригующему спору современной урологической общест­венности: должны ли ингибиторы 5α-редуктазы использоваться в профилактике РП?

Привлекательность ингибиторов 5α-редуктазы в качестве мишени для профилактики рака объясняется тем, что уменьшается андрогенная стимуляция простаты без снижения уровня циркулирующего тестостерона. Ингибирование 5α-редуктазы приводит к снижению уровня дигидротестостерона в простате ниже кастрационного уровня. Концентрация тестостерона повышается, но не до уровня дигидротестостерона в группах плацебо. Таким образом,

ингибирование 5α-редуктазы приводит к замещению дигидротестостерона менее активным андрогеном [11]. На моделях животных продемонстрировано, что тестостерон может подавлять опухолевый рост при заблокированном образовании дигидротестостерона, так как он стимулирует клеточную дифференцировку [12]. Этот дополнительный механизм, по которому ингибиторы 5α-редуктазы предотвращают развитие РП, пока изучен недостаточно. Лучшее доказательство роли ингибиторов 5α-редуктазы в профилактике РП получено в исследовании PCPT. PCPT стартовало в 1993 г. более чем в 200 центрах США. Обязательными критериями отбора для исследования служили возраст старше 55 лет, уровень ПСА ≤ 3,5 нг/мл и отсутствие изменений при пальцевом ректальном исследовании (ПРИ). В начале исследования биопсий не проводилось. Пациенты были рандомизированы на две группы: получающие 5 мг финастерида в день и группа плацебо. Проводили ежегодные определения уровня ПСА и ПРИ. В случае повышения уровня ПСА более 4 нг/мл или изменений при ПРИ проводили биопсию простаты. В группе, получавшей финастерид, значение ПСА удваивалось. В конце исследования через 7 лет всем пациентам была рекомендована биопсия простаты. Всего было рандомизировано 18 882 человека. В группе финастерида было зарегистрировано уменьшение ча-

Таблица. Эффект медикаментозной терапии (в %) при АПЖ по данным долгосрочных клинических исследований

Исследование	Ингибиторы 5α-редуктазы				α-Адреноблокаторы				Комбинированная терапия			
	объем простаты	ОЗМ	оперативное вмешательство	прогрессирование симптомов	объем простаты	ОЗМ	оперативное вмешательство	прогрессирование симптомов	объем простаты	ОЗМ	оперативное вмешательство	прогрессирование симптомов
MTOPS [4]	-19	-68	-64	-30	+29	-35	-3	-45	-12	-81	-67	-64
p		0,009	<0,001	0,016	нз	нз	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	
PLESS [4]	-18	-57	-55	-	-	-	-	-	-	-	-	-
p	<0,001	<0,001	<0,001									
PROWESS [2] Финастерид	-15,3	-57	-40									
p	0,001											
ALTESS [2]	-	-	-	-	-	0,3	-22	-30	-	-	-	-
p						нз	нз	0,001				

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 подборе 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 это 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

PK-JC-5-N-018701 от 09.02.2012

Разрешение на рекламу № 3665 от 17.09.2012

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 САНОФИ

KZ.PN.12.07.01.A

стоты возникновения РП на 24,8% [13]. В то же время в группе финастерида был выявлен увеличенный риск обнаружения низкодифференцированного РП (280 опухолей с показателем Глисона 7-10 в группе финастерида по сравнению с 237 опухолями в группе плацебо). Это привело к предположению, что финастерид не следует использовать для химиопрофилактики.

Были проведены 3 дополнительных анализа с целью определения истинного влияния финастерида на развитие низкодифференцированного РП [14-16]. Результаты варьировали от увеличения частоты низкодифференцированного рака, когда учитывали изменение объема простаты, до уменьшения относительного риска низкодифференцированного рака в группе финастерида на 27% при учете данных препаратов после простатэктомии вместо данных биопсии. К сожалению, проведенные работы носили ретроспективный характер, и использование их результатов возможно лишь в качестве предположений, а не четких доказательств. Кроме того, лишь у 27% пациентов с диагностированным РП были доступны морфологические образцы после операции.

Существует предположение, что финастерид, ингибируя рост и секрецию ПСА, уменьшает вероятность развития и прогрессирования высокодифференцированного рака, который, вероятно, не приведет к смерти

пациента, и увеличивает частоту более злокачественного потенциала рака, который не «отвечает» на финастерид и, следовательно, имеет высокий риск прогрессирования. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить или опровергнуть эти гипотезы. У многих мужчин уже имеются фокусы РП, поэтому ингибиторы 5 α -редуктазы должны не только предотвращать конверсию нормальной клетки в опухолевую, но и контролировать рост уже существующего РП.

Так следует ли использовать ингибиторы 5 α -редуктазы для профилактики рака? Положительно на этот вопрос можно ответить в случае увеличенного объема простаты, повышенного уровня ПСА, наличия выраженных симптомов заболевания, т.е. у пациентов с высоким риском прогрессирования АПЖ. Очевидно, что ингибиторы 5 α -редуктазы уменьшают число биопсий, выполняемых по поводу повышения ПСА, и по крайней мере за 7-летний период не вызывают вреда от пропущенных или низкодифференцированных раков. В нашем исследовании было выполнено 6 повторных биопсий (2 по поводу ASAP и 4 по поводу ПИН высокой степени) простаты. В трех наблюдениях был выявлен РП. Согласно патоморфологическому заключению после операции, у этих пациентов имел место локализованный рак.

У пациентов с отсутствием симптомов споры о назначении ингибиторов

5 α -редуктазы до сих пор продолжают. Исследования по экономической целесообразности их использования, основанные на результатах РСРТ, показали, что выгоды не оправдывают расходов [17]. Однако в выводах РСРТ указано, что к настоящему времени применение финастерида – единственный способ уменьшения частоты РП.

Заключение

АПЖ и РП являются заболеваниями, оказывающими значительное влияние на состояние здоровья, качество жизни и смертность мужчин. В отношении АПЖ разработаны алгоритмы, позволяющие определить оптимальную терапию с использованием либо α -адреноблокатора, либо комбинированной терапии с учетом факторов риска прогрессирования заболевания.

Проведение молекулярно-генетических, биологических исследований позволило приоткрыть завесу патологических процессов, лежащих в основе этих двух зачастую сосуществующих патологических процессов. Это привело к разработке препаратов, дающих не только симптоматический, но и патогенетический эффект. В настоящее время изучаются возможности для проведения профилактики и АПЖ, и РП. Дальнейшие исследования позволят уточнить эффективность и безопасность применения ингибиторов 5 α -редуктазы в профилактике РП.

Впервые опубликовано в журнале «Урология», 6/2009

Список литературы

1. Trachtenberg J. Treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in relation to the patient's risk profile for progression. Br. J. Urol. Int. 2005; 95 (suppl. 4): 6-11.
2. Bostwick D. G. et al. The association of benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate. Cancer 1992; 70 (suol. 1): 291-301.
3. Alcaraz A. et al. Is there evidence of a relation between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer? Eur. Urol. 2009; 55: 864-875.
4. Sakr W. A., Grignon D. J., Crissman J. D. et al. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. In Vivo 1994; 8: 439-443.
5. Hammarsten J. et al. Calculated fast-growing benign prostatic hyperplasia - a risk factor for developing clinical prostate cancer. Scand. J. Urol. Nephrol. 2002; 36: 330-338.
6. Briganti A. et al. Prostate volume and adverse prostate cancer features: fact not artifact. Eur. J. Cancer 2007; 43: 2669-2677.
7. Emberton M. et al. Managing the progression of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia: therapeutic options for the man at risk. Br. J. Urol. Int. 2007; 100: 249-253.
8. McConnell J. D. et al. MTOPS Steering Committee. The impact of medical therapy on the clinical progression of BPH: Results of the MTOPS trial. J. Urol. (Baltimore) 2002; 167: A1042.
9. Jeong Y. B. et al. Effect of discontinuation of 5 α -reductase inhibitors on prostate volume and symptoms in men with BPH: a prospective study. Urology 2009; 73 (4): 802-806.
10. Thompson I. M. et al. Finasteride decreases the risk of prostatic intraepithelial neoplasia. J. Urol. (Baltimore) 2007; 178 (1): 107-109.
11. Rittmaster R. et al. Effect of dutasteride on intraprostatic androgen levels in men with benign prostatic hyperplasia or prostate cancer. Urology 2008; 72: 808-912.
12. Eggener S. E. et al. Enhancement of intermittent androgen ablation by «off-cycle» maintenance with finasteride in LNCaP prostate cancer xenograft model. Prostate 2006; 66: 495-502.
13. Thompson I. M. et al. The influence of finasteride in the development of prostate cancer. N. Engl. J. Med. 2003; 349: 215-224.
14. Cohen Y. C. et al. Detection bias due to the effect of finasteride on prostate volume: a modeling approach for analysis of the prostate cancer prevention trial. J. Natl. Cancer Inst. 2007; 99: 1366-1374.
15. Pinsky P., Parnes H., Ford L. Estimating rates of true highgrade disease in the prostate cancer prevention trial. Cancer Prev. Res. 2008; 1: 182-186.
16. Redman M. W. et al. Finasteride does not increase the risk of highgrade prostate cancer: a bias-adjusted modeling approach. Cancer Prev. Res. 2008; 1: 182-186.
17. Svatek R. S., Lee J. J., Roehrborn C. G. et al. Cost-effectiveness of prostate cancer chemoprevention: a quality of life-years analysis. Cancer 2008; 112: 1058-1065.

Современные тенденции в диагностике и лечении острого неосложненного пиелонефрита



Антонян И.М., Шукин Д.В., Мегера В.В., Россихин В.В., Стецишин Р.В., Мысько С.Я., Зеленский А.И., Шусь А.В., Базаринский О.Г., Якубовский В.Н.
Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков

Острый неосложненный пиелонефрит (ОНП) является одним из наиболее распространенных заболеваний мочеполовой системы, которое встречается преимущественно у женщин [1]. В Соединенных Штатах Америки ежегодно отмечается около 250 тыс. случаев острого пиелонефрита [2]. Как правило, данное заболевание выявляется у женщин, у которых ранее неоднократно отмечались эпизоды острого неосложненного цистита. Относительная частота ОНП у женщин, перенесших цистит, колеблется от 3,8 до 5,6% [3, 4].

Среди генетических и поведенческих факторов риска развития ОНП у женщин наиболее значимым оказалась сексуальная активность (табл. 1) [5].

Почти в 90% наблюдений основной этиологической причиной данной патологии является *E. coli*, менее часто обнаруживаются *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus* и *Staphylococcus epidermidis* [6].

Особенности течения инфекции мочевых путей (ИМП), с одной стороны, определяются местными уроэпителиальными защитными механизмами, а с другой – специфической уропатогенностью микроорганизма. К числу наиболее хорошо изученных факторов вирулентности *E. coli* и *Pr. mirabilis* относят синтез аэробактина и энтеробактина (железосвязывающие белки с высоким сродством к железу, необходимому для размножения бактерий, образования гемолизина и экспрессии фимбрий). Отдельно выделяется способность образовывать фимбрии. При этом различают манонозочувствительные фимбрии (тип 1), которые выявлены как у патоген-

ных, так и у непатогенных штаммов *E. coli*, тогда как маннозрезистентные фимбрии (Р-фимбрии) присущи только уропатогенам. Специфические особенности этого микроорганизма подтверждены способностью прикрепляться к рецепторам эпителия урогенитального тракта и затем подниматься вверх из мочевого пузыря [7, 8].

В последнее время у молодых женщин все чаще причиной острого цистита или пиелонефрита является *S. saprophyticus*, который, обладая дополнительными инвазивными свойствами, проникает в слои, подлежащие переходному эпителию.

Исследование биологических свойств уропатогенных штаммов *E. coli* (Р-фимбрии и F-адгезины), выявленных в моче, показало, что у пациентов без ИМП они выделяются только у 10-15%, при циститах – у 50-65%, а при пиелонефритах – у 75-90% больных [9, 10].

Большое внимание было уделено изучению цитокинов при инфекции мочевых путей. Оказалось, что бактериурия у молодых женщин сопровождается увеличением мочевой экскреции ИЛ-6, тогда как сывороточный его уровень повышается только при пиелонефрите. Вместе с тем у мужчин и женщин пожилого

Таблица 1. Факторы риска острого неосложненного пиелонефрита у здоровых женщин по D. Scholes et al. [5]

Фактор риска	Индекс риска
Частота половой жизни в предыдущие 30 дней более 3 раз в неделю	5,6
Недавняя мочевая инфекция	4,4
Диабет	4,1
Недержание мочи	3,9
Новый сексуальный партнер в течение года	2,2
Недавнее использование спермицидов	1,7
Инфекция мочевых путей в анамнезе у матери	1,6



возраста уровень бактериурии коррелирует с мочевой экскрецией ИЛ-1а и ИЛ-6 [11]. Важное диагностическое значение ИЛ-6 обусловлено тем, что его синтез эпителиальными клетками мочевого пузыря и почек, а также периферическими мононуклеарами определяется исключительно влиянием прикрепившихся бактерий *E. coli*. Считается, что выявление мочевого ИЛ-6 позволяет разграничить асимптоматическую бактериурию и ложное инфицирование. Кроме того, было показано, что уровень мочевого ИЛ-6 в отличие от ИЛ-8 не коррелирует с пиурией [12, 13].

Клиническая картина ОНП определяется болями, напряжением мышц поясничной области, лихорадкой и симптомами нижних мочевых путей. Клинические проявления при легкой форме ОНП могут ограничиваться только ирритативными мочепузырными проявлениями, однако чаще симптомы интоксикации более выражены, вплоть до системных проявлений бактериемии и сепсиса. В таких случаях говорят о тяжелом течении ОНП, для которого характерны лихорадка, интенсивные боли, тошнота и рвота, иногда имеются проявления острого живота. У таких пациентов в первую очередь необходимо исключить обструкцию мочевых путей, лечебная тактика и перспективы выздоровления при которой очень разнятся.

Классическое ведение больных с инфекционными процессами предполагает проведение бактериологического исследования еще до начала антибактериальной терапии. Идентификация возбудителя позволяет перейти от эмпирической парентеральной терапии к целенаправленному выбору препарата для завершения лечения. Среди других лабораторных исследований необходимо выделить общий анализ крови, а также определение уровней мочевины и креатинина крови. Лейкоцитоз крови демонстрирует выраженность заболевания и позволяет осуществить мониторинг ответа на лечение. Почечная недостаточность – крайне редкое проявление ОНП, но о возможности подобного осложнения следует всегда помнить.

Микробиологическое исследова-

ние крови у женщин и детей с ОНП показало, что микробный рост встречается достаточно часто – у 10,4–25,2% [14, 15]. При этом выделенные из крови возбудители совпадали с культурами мочи в 95% случаев. Следует отметить, что наличие бактериемии у пациентов с ОНП не сказывается на результатах лечения. Поэтому считается, что проведение бакпосева крови у всех пациентов нецелесообразно. Однако у некоторых пациентов с выраженной лихорадкой, интоксикацией, нестабильностью гемодинамики, так же как и при неустановленном диагнозе, считается необходимым выполнение бактериологического исследования крови.

Сегодня результаты проводимой урологами эмпирической антибактериальной терапии ОНП в большинстве случаев можно считать удовлетворительными. Вместе с тем, ранняя идентификация возбудителя остается важнейшей частью диагностической и лечебной программы. Существует несколько подходов к решению данного вопроса. L.E. Lehmann и соавторы предложили использовать полимеразную цепную реакцию на 15 наиболее частых возбудителей инфекции мочевых путей в режиме реального времени. Результаты этой методики сравнивались со стандартным бактериологическим исследованием. Оказалось, что чувствительность такого подхода составляет 90% при специфичности 87%. Совпадение результатов обоих методов достигало 95% при моноинфекции и 57% – при наличии нескольких возбудителей [16].

К числу новых диагностических методов относят изотермальную микрокалориметрию, цель которой – ускоренное выявление возбудителей мочевой инфекции. При анализе полученных результатов продемонстрирована обратная зависимость между концентрацией возбудителя и временем, необходимым для его идентификации: чем выше вирулентность и скорость размножения патогенов, тем короче время детекции. Например, при титре 10⁹КОЕ/мл для идентификации *E. coli* необходимо 4 часа, *Proteus mirabilis* – 3 часа, *Enterococcus faecalis* или *Staphylococcus aureus* – 5

часов [17].

Важнейшим этапом обследования пациентов с неосложненными формами пиелонефрита является визуальная диагностика, основная цель которой – исключение осложняющих факторов (нарушение уродинамики, выявление иных заболеваний почек), а также гнойных поражений почки и забрюшинного пространства (абсцесс, карбункул, пионекроз, паранефрит, эмфизематозный или ксантогранулематозный пиелонефрит).

Наиболее часто для этих целей используется ультразвуковое исследование. При ОНП, как правило, визуализируется увеличение одной или обеих почек, утолщение и снижение эхогенности почечной паренхимы. Однако эти изменения неспецифичны, поэтому ультрасонография считается недостаточно чувствительным методом при отсутствии признаков ретенции мочи.

Обзорная и экскреторная урография может использоваться для дифференциальной диагностики и выявления вторичных изменений (осложняющих факторов) почки – мочекаменной болезни, гидронефроза, пузырно-мочеточникового рефлюкса.

Спиральная или мультиспиральная компьютерная томография (КТ) предоставляет более объективную информацию благодаря демонстрации всех фаз контрастного усиления, хорошей визуализации конкрементов, газа, уровня обструкции и воспалительных объемных образований. Считаем, что КТ должна использоваться у больных с ОНП в особых ситуациях: при сомнительном диагнозе, неадекватном ответе на лечение или раннем рецидиве заболевания. С другой стороны, пациенты с умеренными или выраженными симптомами, которые хорошо реагируют на антибактериальную терапию, без признаков рецидива вряд ли имеют преимущества от визуального исследования. Поэтому диагностические рентгенологические методы должны использоваться выборочно, по специальным показаниям у каждого отдельного больного.

Стартовая антибактериальная терапия острого неосложненного

пиелонефрита, как правило, носит эмпирический характер. Infectious Diseases Society of America (IDSA), проанализировав несколько сотен статей, идентифицировало только 10 проспективных рандомизированных контролируемых исследований по лечению неосложненного пиелонефрита. Этот клинический опыт показал, что ранняя и эффективная антибактериальная терапия является вариантом выбора для предотвращения пролонгированного воспаления и более серьезных осложнений [18, 19].

При назначении эмпирической антибактериальной терапии в первую очередь следует изучить антибактериальный анамнез данного пациента, переносимость им того или иного препарата, а также возможную бактериальную резистентность, присущую данному региону или лечебному учреждению. Распространение микроорганизмов, резистентных к одному или нескольким антибактериальным препаратам, является важной клинической проблемой, приобретающей все большее значение во всем мире.

В прошлом для лечения пациентов с ОНП активно использовались ампициллин, амоксициллин, цефалоспорины первого поколения или триметоприм/сульфаметоксазол, однако теперь считается, что от 20 до 30% уропатогенов резистентны к этим препаратам во многих странах Европы и Америки [20, 21]. Поэтому в настоящее время для эмпирической антибактериальной терапии ОНП все чаще рекомендуются фторхинолоны, которые обладают высокой активностью в отношении уропатогенных микроорганизмов и могут применяться как перорально, так и парентерально [22, 23].

Важным аспектом антибактериальной терапии ОНП является необходимость создания высоких концентраций препарата в почечной паренхиме. Концентрации большинства антибиотиков в почечной ткани почти такие же, как и в плазме крови. Вместе с тем фармакокинетические особенности аминогликозидов, в частности их способность реабсорбироваться эпителием проксималь-

Таблица 2. Антибактериальная терапия тяжелых форм острого неосложненного пиелонефрита [19]

Препараты	Дозировка
Ципрофлоксацин	400 мг 2 раза в день
Левифлоксацин	500 мг 1 раз в день
Левифлоксацин	750 мг 1 раз в день
Амоксиклав	1,5 г 3 раза в день
Пиперациллин/тазобактам	4,5 г 3 раза в день
Цефотаксим	2 г 3 раза в день
Цефтриаксон	2 г в день
Цефтазидим	2 г 3 раза в день
Цефепим	2 г 3 раза в день
Гентамицин	5 мг/кг в день
Амикацин	15 мг/кг в день
Эртапенем	1 г в день
Импипенем	0,5 г 3 раза в день
Меропенем	1 г 3 раза в день
Дорипенем	0,5 г 3 раза в день

ных канальцев, приводит к возникновению более высоких концентраций препарата в почечной ткани, нежели в сыворотке крови. В настоящее время используются несколько различных схем эффективной антибактериальной терапии ОНП [6, 19].

Для первой линии парентеральной терапии ОНП используются фторхинолоны с почечной экскрецией, третье поколение цефалоспоринов, аминопенициллины с ингибиторами β-лактамаз или аминогликозиды с ампициллином или без него.

Выбор препаратов для антибактериальной терапии определяется данными мониторинга антибиотикорезистентности в конкретном регионе и медицинском учреждении. Это могут быть:

- парентеральные фторхинолоны в сообществах с уровнями резистентности *E. coli* менее 10%;
- аминопенициллины в ситуациях, когда известно, что патогены грамположительные;
- цефалоспорины третьего или четвертого поколения в сообществах с уровнями резистент-

ности *E. coli*, продуцирующей β-лактамазы широкого спектра, менее 10%;

- в сообществах с уровнями резистентности к фторхинолонам или *E. coli*, продуцирующей β-лактамазы широкого спектра, более 10%, рекомендуется назначение аминогликозидов или карбапенемов (табл. 2).

Клиническая эффективность первичной антибактериальной терапии должна оцениваться не ранее чем через 48-72 часа от ее начала. Решение о смене антибактериального препарата также может быть принято на основании полученных результатов бакпосева мочи.

Важнейшим аспектом современной медицины является рациональное использование антибиотиков. Одним из путей решения этого вопроса можно считать ступенчатую антибактериальную терапию.

Данный подход включает последовательное двухэтапное применение антибактериальных препаратов, в частности переход в короткие сроки с парентерального на пероральный путь введения с учетом клинического состояния больного. Сам факт



госпитализации может негативно отразиться на результатах начального лечения и спровоцировать рецидив заболевания. Основной целью такого вида терапии является уменьшение риска возникновения нозокомиальных инфекций и снижение общей суммы затрат на лечение вследствие уменьшения продолжительности сроков госпитализации и меньшей стоимости пероральных препаратов [24].

Этот принцип активно используется у пациентов с умеренными клиническими проявлениями острого неосложненного пиелонефрита, которым лечение проводится амбулаторно (разовое парентеральное введение антибиотика с последующей пероральной терапией) (табл. 3).

В качестве первой линии терапии у больных ОНП могут быть рекомендованы фторхинолоны в течение 7-10 дней. При использовании их в высоких дозах лечение может быть сокращено до 5 суток. Однако в некоторых регионах земного шара уже выявлены сообщества, среди которых отмечаются повышенные уровни фторхинолонрезистентной *E. coli*. Таблетированные цефалоспорины третьей генерации, например цефподоксим или цефтибутен, могут являться другой лечебной альтернативой ОНП. Вместе с тем исследования продемонстрировали только клиническую эквивалентность цефалоспоринов, а не микробиологическую эффективность по сравнению с ципрофлоксацином [24].

В сообществах с высокими уровнями резистентности к фторхинолонам или *E. coli*, продуцирующей β -лактамазы широкого спектра (>10%), начальную эмпирическую терапию желателно проводить парентеральными аминогликозидами или карбапенемами до тех пор, пока бактериологическое тестирование не продемонстрирует возможность перехода к таблетированной терапии.

Основным механизмом устойчивости *E. coli* к антибиотикам является выработка плазмидных β -лактамаз широкого спектра действия, чувствительных к ингибиторам β -лактамаз. В настоящее время известно более 300

β -лактамаз, и их список постоянно пополняется. Добавление ингибитора β -лактамаз к молекуле цефтриаксона или цефоперазона позволяет преодолевать устойчивость, вызванную β -лактамазами расширенного спектра действия. Эти препараты проходят третью фазу клинических испытаний, их появление, возможно, облегчит лечение пиелонефрита у пациентов из сообществ с высокой устойчивостью *E. coli*.

Сегодня длительность антибактериальной терапии при ОНП составляет 10-14 дней, хотя доказано, что 7-дневный курс лечения фторхинолонами имеет ту же эффективность [25]. У большинства нормализация температуры тела отмечается через 48-72 часа после начала антибактериальной терапии. Факторами риска негативного результата лечения, в том числе раннего рецидива, являются госпитализация, выделение резистентных микроорганизмов, сахарный диабет и мочекаменная болезнь.

Несмотря на достаточно высокую эффективность современных антибактериальных средств, в лечении ОНП остается много проблем, связанных с изменениями резистентности бактерий.

Так, по данным Европейской системы надзора за антибактериальной устойчивостью (EARSS), сети государственных наблюдательных центров, которые отслеживают устойчивость микроорганизмов к антибиотикам в 31 стране, число изолятов *E. coli*, устойчивых к фторхинолонам, в Европе возросло с 9% в 2001 году до 14% в 2004 году, а в странах

Южной Европы (Италия, Испания и Португалия) этот показатель составляет 25-50% [26].

В связи с вышеизложенным в настоящее время ведется активная разработка альтернативных методик лечения и профилактики данного заболевания.

В коррекции воспалительных заболеваний почек важное место занимает метаболическая терапия с применением препаратов, которые совмещают в себе литолитический, антисептический, спазмолитический, диуретический и противовоспалительный эффекты.

Альтернативным и перспективным направлением в терапии болезней мочеполовых путей является применение препаратов растительного происхождения. Так, фитотерапия имеет ряд существенных преимуществ перед использованием синтетических медикаментозных химиопрепаратов. Лекарственные растения, как правило, хорошо переносятся больными, не оказывают нежелательного побочного действия, их можно применять длительный период времени (при необходимости терапия продолжается в течение 1-2 лет), особенно при хронических заболеваниях: это не приводит к гиповитаминозу и дисбактериозу. Они хорошо сочетаются друг с другом и могут оказывать влияние на различные органы и системы, что позволяет лечить одновременно сопутствующие заболевания внутренних органов (желудок, печень, почки и др.). Теория и практика фитотерапии основыва-

Таблица 3. Схемы антибактериальной терапии острого неосложненного пиелонефрита легкой или умеренной степени тяжести [19]

Препарат	Дозировка	Продолжительность приема (дней)
Ципрофлоксацин	500–750 мг	7–10
Левифлоксацин	500 мг	7–10
Левифлоксацин	750 мг	5
Цефподоксим проксетил	200 мг 2 раза в день	10
Цефтибутен	400 мг раз в день	10
TMP-SMZ	160/800 мг 2 раза в день	14
Амоксициллин	0,5/0,125 г 3 раза в день	14

ются на 7 принципах лечения больных лекарственными растениями: этапности, системности, индивидуальности лечения, непрерывности терапии, временном принципе лечения, переходе от простого к сложному, качестве лекарственного сырья. Ценность фитотерапии в урологии и нефрологии заключается в широте терапевтического действия фитопрепаратов. Их богатый химический состав обуславливает воздействие на различные патогенетические механизмы: часто можно обойтись одним растительным средством вместо нескольких химиопрепаратов. Растительные препараты, как правило, можно широко комбинировать как между собой, так и с химиопрепаратами.

Назначение фитопрепаратов при воспалительных заболеваниях мочеполового тракта основано на их антимикробном, фитонцидном, противовоспалительном, мочегонном, литолитическом, спазмолитическом, обезболивающим действии, способности нормализовать иммунный статус и половую функцию (табл. 4).

Как было указано выше, при ОНП антибактериальная химиотерапия позволяет успешно справляться с инфекцией, подавлять активный воспалительный процесс, но не всегда дает полное излечение.

Некоторые больные, особенно страдающие хроническими воспалительными заболеваниями, нуждаются в постоянной поддерживающей или противорецидивной терапии,

при которой с успехом могут применяться лекарственные растения. При этом особого внимания заслуживают многокомпонентные сборы, оказывающие разностороннее воздействие на организм [27].

Среди известных фитопрепаратов комплексного действия для лечения заболеваний гепатобилиарной и мочеполовой систем особенное место в отечественной клинической практике занимает Уролесан®, жидкость (капли) и таблетки. К его составу относятся: масло пихтовое, масло мяты перечной, масло касторовое, экстракт семян моркови дикой, экстракт шишек хмеля, экстракт травы душицы обыкновенной. Компоненты эфирных масел, входящие в состав Уролесана®, уменьшают

Таблица 4. Характеристика эффектов средств растительного происхождения, применяемых для профилактики и лечения заболеваний мочевыводящей системы [27]

Эффект	Лекарственные растения
Антибактериальное, антимикробное, противовирусное и дезинфицирующее действие	Препараты березы, брусники, толокнянки, можжевельника, пихты, зверобоя, мяты перечной, клюквы, душицы обыкновенной, хмеля обыкновенного, липы и др.
Антиаллергическое действие (гипосенсибилизирующий эффект)	Препараты крапивы двудомной, лопуха большого, подорожника большого, солодки, хвоща полевого, хмеля обыкновенного, череды трехраздельной и др.
Антигипоксантное действие	Препараты березы, донника лекарственного, календулы лекарственной, крапивы двудомной, кукурузы, липы, Melissa лекарственной, почечного чая, стальника, фиалки, череды трехраздельной и др.
Иммуностимулирующий эффект	Препараты крапивы двудомной, Melissa лекарственной, череды трехраздельной, фиалки, березы, лопуха большого, тысячелистника, эхинацеи пурпурной и др.
Антигипертензивное действие	Препараты сушеницы топяной, боярышника, шлемника байкальского и др.
Противовоспалительное и репаративное действие	Препараты шалфея лекарственного, хмеля обыкновенного, сушеницы топяной, тысячелистника, пихты, мяты перечной, календулы лекарственной, дикой моркови, ромашки аптечной, душицы обыкновенной, крапивы двудомной и др.
Мочегонный эффект	Препараты березы, брусники, василька синего, горца птичьего, зверобоя, можжевельника, почечного чая, дикой моркови, стальника полевого, душицы обыкновенной, толокнянки, земляники и др. Препараты хвоща полевого, спорыша, содержащие соединения кремния, усиливают выведение мочевой кислоты из организма
Спазмолитическое и обезболивающее действие	Препараты мяты перечной, тмина, фенхеля, укропа, хмеля обыкновенного, тысячелистника, дикой моркови, душицы обыкновенной, календулы лекарственной, ромашки аптечной и др.
Литолитический эффект	Препараты брусники, дикой моркови, земляники, золотарника, дикой моркови, крапивы двудомной, почечного чая, стальника полевого, толокнянки, череды трехраздельной и др. С оксалатолитическим эффектом — препараты бузины черной, березы, брусники, горца почечуйного, клюквы, Melissa лекарственной, мяты перечной, почечного чая, петрушки, толокнянки, шалфея, шиповника и др. С фосфатолитическим эффектом — препараты девясила, горца змеиного, лопуха большого, марены красильной, можжевельника и др.
Нефропротекторное действие	Препараты смородины черной, земляники, черники, малины, крапивы двудомной, первоцвета и др.



выраженность воспалительных процессов, способствуют усилению кровоснабжения почек, оказывают диуретическое, желчегонное и бактерицидное действие, образуют защитный коллоид в моче, а также нормализуют тонус (снижают спазм) гладких мышц верхних мочевых путей.

Таким образом, в настоящее время комплексное лечение ОНП базируется на эмпирическом назначении антибактериальных средств, проведении мероприятий по детоксикации и нормализации водно-электролитного обмена.

Цель нашего исследования – сравнение эффективности лечения ОНП в группах с традиционным набором лекарственных средств и дополненным Уролесаном® (капли).

Материалы и методы

В 2010 году на кафедре урологии ХМАПО было проведено исследование по изучению эффективности использования препарата Уролесан® (капли) у больных с ОНП и его влияния на результаты лечения, в т.ч. показатели функциональной активности почек.

68 женщин в возрасте от 18 до 65 лет были разделены на 2 группы. В первой группе 31 пациентка получала наряду с традиционной терапией исследуемый препарат Уролесан® на протяжении всего периода лечения по 8-10 капель на кусочке сахара под язык 3 раза в сутки до еды (табл. 5).

Больные 2-й контрольной группы (37 женщин) получали аналогичное лечение, за исключением Уролесана®.

Как было показано, при ОНП особое значение уделяется анамнезу, изучая который можно выявить факторы, увеличивающие риск инфицирования мочевых путей. Учитывая, что в группах присутствовали пациентки пожилого возраста и сексуальная активность пациенток существенно отличалась, было решено из числа исследованных исключить сексуально неактивных пациенток. Таким образом, в табл. 6 отражены данные 20 пациенток первой группы и 24 – второй.

При исследовании рисков развития ОНП было показано, что наиболее значимым является так называемый семейный анамнез. Так, в первой группе об инфекции мочевых путей у матери упомянули 17 (54,8%) пациенток и 20 (54,1%)

– во второй. Следующим по значимости фактором является рецидивирующий характер инфекции, на что указали 9 (29%) пациенток первой группы и 6 (16,2%) – второй (табл. 7).

Оценка состояния почек и мочевых путей у всех пациенток обеих групп проводилась с использованием УЗИ в режиме серой шкалы, основная цель которой – исключение анатомических предпосылок для развития пиелонефрита, а именно – нарушений уродинамики различного генеза. При этом у части пациенток этот метод был дополнен доплерографическим исследованием. Рентгенография производилась для исключения уретеролитиаза и оценки функциональной активности почечной паренхимы. Дифференциальная диагностика

объемных поражений, аномалий развития потребовала проведения компьютерной и магнитно-резонансной томографии (табл. 8). Комплекс проведенных визуальных исследований позволил исключить наличие первичного поражения почечной паренхимы, таким образом были исключены осложненные формы пиелонефрита.

Все пациентки были госпитализированы в ургентном порядке и находились на стационарном лечении на протяжении 3-9 дней с последующим амбулаторным наблюдением и лечением в течение двух недель.

Из числа наблюдавшихся больных перед началом лечения бакпосев мочи был проведен в 6 случаях в первой группе, стольким же пациенткам – во второй. При этом *E. coli*

Таблица 5. Характеристика исследуемых групп

Показатель	1-я группа (n = 31)	2-я группа (n = 37)
Средний возраст, лет	43,4 ± 12,6	46,1 ± 11,4
Продолжительность болевого синдрома до начала лечения, сут.	1,8 ± 1,3	2,0 ± 1,4
Ирритативная симптоматика, сут.	1,4 ± 0,9	1,2 ± 0,8
Длительность лихорадки до начала лечения, сут.	2,2 ± 1,6	2,9 ± 1,3

Таблица 6. Факторы риска у сексуально активных пациенток исследуемых групп

Фактор риска	1-я группа (n = 20)		2-я группа (n = 24)	
	абс.	%	абс.	%
Частота половой жизни в предыдущие 30 дней более 3 раз в неделю	4	20	5	20,8
Новый сексуальный партнер в течение года	6	30	6	25
Недавнее использование спермицидов	2	10	1	4,2

Таблица 7. Факторы риска у пациенток исследуемых групп

Фактор риска	1-я группа (n = 31)		2-я группа (n = 37)	
	абс.	%	абс.	%
Недавняя мочевая инфекция (до года)	9	29,0	6	16,2
Диабет	4	12,9	5	13,5
Недержание мочи	2	6,4	3	8,1
Инфекция мочевых путей в анамнезе у матери	17	54,8	20	54,1

была выделена у 4 пациенток первой группы и у 5 – второй. Во всех остальных случаях диагностирована полимикробная флора – *E. coli*+ *St. aureus*, *E. coli* + *Pseudomonas*, *St. epidermidis*+ *St. aureus*.

При госпитализации у 14 (45,1%) пациенток первой группы и 17 (45,9%) – второй состояние оценено как тяжелое, и, соответственно, как среднетяжелое – у 17 (54,9%) и 20 (54,1%) женщин.

В первые сутки от начала заболевания было госпитализировано 22 (70,1%) больных первой группы и 19 (5,3%) – второй. После 3-го дня заболевания обратились 4 (12,9%) и 3 (8,1%) больных соответственно.

Все пациентки получали антибактериальную терапию, стартовый вариант которой был представлен внутривенным введением левофлоксацина в дозе 500 мг 1 раз в сутки.

Базисная пероральная терапия включала антибактериальные препараты – левофлоксацин по 500 мг 1 раз в день, а также симптоматическую терапию (диуретики, десенсибилизирующие средства, спазмолитики, нестероидные противовоспалительные препараты).

В зависимости от степени интоксикации пациентки также получали инфузионную и симптоматическую терапию в течение 3-4 дней. С первого дня госпитализации пациенткам 1-й группы дополнительно был назначен Уролесан®. Эффективность антибактериальной терапии оценивали через 48 и 72 часа.

Анализ данных проводился при помощи встроенных средств статистического анализа электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ SPSS 13.1.

Исчезновение лихорадки и снижение интоксикации были критериями перехода к таблетированному лечению левофлоксацином. В динамике эффективность терапии контролировалась по показателям, представленным ниже:

1. Препарат эффективен: исчезновение боли и дизурии; нормализация лабораторных анализов крови и мочи, данных ультразвукового исследования.
2. Препарат неэффективен: отсутствие положительной динамики симптомов заболевания и лабораторных показателей к окончанию курса лечения.

Таблица 8. Использование диагностических методик

Фактор риска	1-я группа (n = 31)		2-я группа (n = 37)	
	абс.	%	абс.	%
УЗИ	31	100	37	100
УЗИ + доплер	6	19,4	11	29,7
КТ или МРТ	4	12,9	4	10,8
Рентгенография, в т.ч. экскреторная урография	11	35,5	8	21,6

Таблица 9. Сроки нормализации клинико-лабораторных показателей (сут.)

Показатель	1-я группа (n = 31)	2-я группа (n = 37)
Продолжительность лихорадки	5,68 ± 0,40	7,19 ± 0,50
Лейкоцитурия	3,6 ± 1,4	7,2 ± 1,6
Бактериурия	3,2 ± 2,6	4,5 ± 3,1
Протеинурия	3,6 ± 2,9	5,1 ± 3,4
Эритроцитурия	2,1 ± 2,1	3,5 ± 2,9

Неудовлетворительные результаты потребовали смены антибиотика лишь у 2 (6,5%) пациенток первой группы и 3 (8,1%) – второй.

Анализ статистики нормализации основных клинико-лабораторных показателей выявил, что достоверными они были по продолжительности лихорадки в 1-й группе – 5,68±0,40 сут. в сравнении с 7,19±0,50 сут. – во второй. Также явным было отличие по продолжительности лейкоцитурии. Сравнение по уровню лейкоцитоза, СОЭ, гемоглобина, глюкозы крови, а также показатели бактериурии, протеинурии и эритроцитурии не выявили отличий в исследуемых группах (табл. 9).

К концу второй недели лечения показатель суточного диуреза в группе больных, получающих Уролесан®, оставался достоверно высоким в сравнении с группой контроля (1,8 ± 0,4 и 1,1 ± 0,4 л соответственно).

Следует отметить, что во время лечения выраженных побочных эффектов выявлено не было.

Выводы

1. Одним из наиболее распространенных урологических заболеваний, требующих госпитализации, является острый неосложненный пиелонефрит, которым чаще болеют молодые сексуально активные женщины (64,7%).
2. Факторами риска ОПН являются отягощенный семейный анамнез (54,4%) и перенесенная в течение года мочевиная инфекция (22,1%).
3. Рентгенологические, КТ- и МРТ-исследования используются по специальным показаниям для исключения факторов, осложняющих острый пиелонефрит, в 11,8-27,9%.
4. Стартовая терапия фторхинолонами 3-го поколения ОНП в Харьковском регионе эффективна в 92,6%.

Включение препарата Уролесан® (капли) в терапию улучшает результаты лечения ОПН: уменьшает продолжительность лихорадки и лейкоцитурии, способствует увеличению диуреза.

Список литературы находится в редакции

VI Международный конгресс – 2013

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН



30-31 октября г. Алматы
1 ноября г. Шымкент



**Ведущие ученые
Казахстана,
России, Украины**

Направления Конгресса:

кардиология, пульмонология, антибиотикотерапия,
гастроэнтерология, неврология, педиатрия, дерматология

Мастер-классы, круглые столы, симпозиумы

Генеральный спонсор

SANOFI 

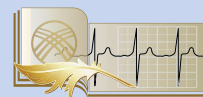
Генеральные информационные партнеры

Информационные партнеры

Человек и Лекарство –
Научно-популярный
тематический журнал **Казахстан**

**КАЗАХСТАНСКИЙ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
ВЕСТНИК**

НЕЗАВИСИМОЕ ИЗДАНИЕ
КМЖ
КАЗАХСТАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



Издательство
"Здравоохранение
Казахстана"

По вопросам участия обращаться по тел: +7(727)327 72 45 моб: +7 (701)724 08 18
e-mail: acg-68@mail.ru, masters.trade@mail.ru

www.chil.kz



Хронический простатит: рекомендации Европейского общества урологов по диагностике (EAU, 2012) – что нового?

В 2011 году EAU опубликовала предварительные рекомендации, а в 2012 году выпустила полную версию уточненных рекомендаций по терминологии, диагностике и лечению урологического синдрома хронической тазовой боли (СХТБ).

Во введении к рекомендациям, в частности, сказано, что в прошлом болевой синдром в области простаты назывался «простатит», хотя доказанную бактериальную природу заболевания имеют не более 10% всех его случаев, в отношении которых и рекомендуется использовать термин «простатит» (острый или хронический). Остальные 90% заболевания при наличии болевого синдрома в области предстательной железы должны быть классифицированы как «простатический болевой синдром» (ПБС). Если болевой синдром не локализуется четко в предстательной железе, но локализуется в области малого таза, данное состояние следует классифицировать как «синдром хронической тазовой боли» (СХТБ).

Согласно новому определению, простатический болевой синдром (ПБС) – это постоянный или рецидивирующий болевой синдром в области предстательной железы длительностью не менее 3 месяцев в течение последних 6 месяцев. ПБС, в отличие от инфекционного простатита, имеет неинфекционную природу. В таком понимании ПБС соответствует существующей трактовке понятия СХТБ/ХП категории III по классификации NIH (1995).

Однако, сегодня указанная классификация многими клиницистами рассматривается как существенный методологический тормоз в нашем продвижении вперед в диагностике и лечении воспалительных заболеваний предстательной железы, так как нацеливает диагностический поиск только по пути выявления инфекционной причины заболевания, при этом никак не оценивая общий гормонально-метаболический фон пациента. Иными словами, придерживаясь необходимости соотнести клиническую картину заболевания к одной из четырех категорий СХТБ, описанных в классификации NIH (1995), уролог вынужден лечить «стандартного» пациента стандартными препаратами, т.е., лечить болезнь, что никак нельзя

считать приемлемым, так как всем давно очевидно, что врач должен лечить не болезнь, а больного.

Началом методологического краха однобокой и непатогенетической классификации СХТБ (NIH, 1995), которой сегодня урологи вынуждены пользоваться, можно считать наличие указаний в новых рекомендациях EAU по диагностике и лечению СХТБ 2012 года на тот факт, что на сегодняшний день отсутствуют клинически релевантные диагностические исследования или терапевтические результаты, которые бы позволили отличить воспалительный СХТБ/ХП (категория IIIA по классификации NIH, 1995) от невоспалительного СХТБ/ХП (категория IIIB по той же классификации). Поэтому в клинической практике в настоящее время не рекомендуется различать воспалительный и невоспалительный варианты СХТБ/ХП-III.

Основной диагностический поиск при СХТБ, ПБС и инфекционном простатите связан с уточнением этиологической причины болевого синдрома в малом тазу или предстательной железе. Боль – неприятное сенсорное ощущение или эмоциональное переживание, которому сопутствует существующее или потенциальное повреждение тканей либо нечто, описываемое понятиями подобного повреждения (Международная ассоциация по изучению боли, 1994). Боль является универсальным проявлением какого-либо повреждения или поражения органа или ткани, которое имеет жизненно важное защитное значение, сформировавшееся в ходе эволюции. Это сложная реакция, имеющая физиологические, сенсорные, эмоциональные, познавательные и поведенческие компоненты.

Восприятие индивидуумом интенсивности боли определяется взаимодействием физических, психологических, культурных и духовных факторов. Существует несколько классификаций боли в зависимости



от выделенного ее главного механизма или особенностей этиологии и клинического течения. Патогенетическая классификация болевых синдромов основана на выделении главного механизма формирования боли.

Существует три основных вида болевых синдромов:

Ноцицептивная (соматогенная) боль (возникает в связи с прямым действием вредного раздражителя на кожу или ткани организма как результат раздражения болевых рецепторов). Это ключевой механизм защиты организма при повреждении или инфекционном воспалении, поэтому она еще называется воспалительная боль (острый или хронический бактериальный простатит).

Нейропатическая (неврогенная) боль (исходит из места поражения центральной или периферической нервной системы). Она может сохраняться и после действия раздражителя, плохо локализована, сопровождается различными нарушениями чувствительности (одна из ведущих причин урологического СХТБ и ПБС).

Психогенная боль возникает при отсутствии органической патологии (эмоциональные боли, боли как бред или галлюцинации, боли при истерии, ипохондрии, депрессии). Чаще всего она хроническая. Вопрос о ее первичности продолжает дискутироваться. К психогенной боли примыкает так называемое соматоформное болевое расстройство – тяжелая изнуряющая боль без какой-либо известной соматической причины длительностью не менее 6 месяцев. Эта боль не соответствует анатомии органа или нервных структур, поражение которых могло бы быть причиной этого болевого синдрома.

Нейропатический компонент прямо или косвенно может участвовать в патогенезе неинфекционных невоспалительных болевых синдромов другого генеза (артериально-ишемический, микроциркуляторный, венозно-конгестивный, мионеврогенный), а также вызывать нарушения чувствительности периферического нейрорецепторного аппарата предстатель-

ной железы, ведущие к патологическому повышению порога болевого восприятия, что проявляется простатическими болями, не имеющими под собой органического субстрата (отсутствие патологических изменений в предстательной железе при ее объективном обследовании у больного с клиникой ПБС), т.е. приближающихся к психогенным болям при соматоформных болевых расстройствах. Тот факт, что при СХТБ или ПБС инфекция в предстательной железе не выявляется, еще не позволяет однозначно отрицать роль воспалительной инфекционной боли и при этих формах заболевания, поскольку частота выявления инфекции в железе достаточно низкая (не более 10%) в силу особенностей ее сложного анатомического строения.

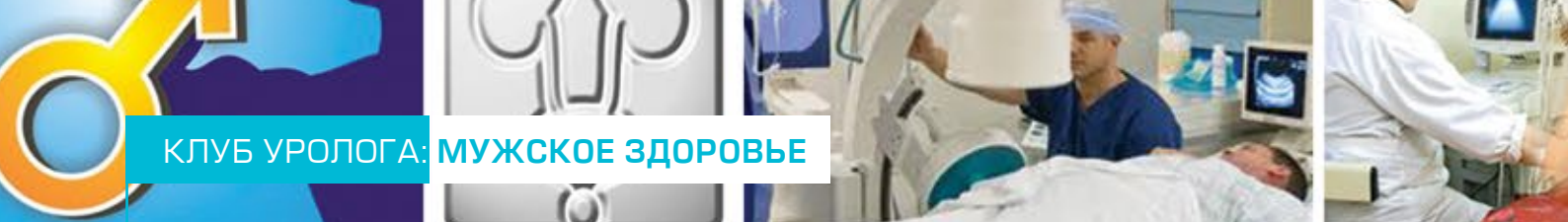
С другой стороны, по нашему мнению, нельзя отрицать любую невоспалительную (неинфекционную) причину боли при идентификации клинически значимого патогена в секрете простаты, так как особенности гормонально-метаболического статуса у всех больных разные, а предстательная железа является андроген-зависимым органом!

Таким образом, при урологическом СХТБ мы имеем дело с болевым синдромом различной этиологии:

- с нейропатической тазово-простатической болью в чистом виде («моноболь»);
- с нейропатической тазово-простатической болью в виде ее «клинических» масок:
 - ишемическая боль;
 - конгестивная боль;



- мионеврогенная боль;
- нейрорецепторная (нейромодулирующая) боль;
- их сочетание (чаще всего);
- с сочетанием нейропатической и соматогенной воспалительной (инфекционной) боли при одновременном наличии патогена в секрете простаты;
- с сочетанием нейропатической и соматогенной воспалительной (неинфекционной) боли вследствие асептического воспаления в ткани простаты под влиянием продуктов деградации, биоло-



гически активных веществ и цитокинов.

При инфекционном воспалении предстательной железы мы имеем дело, прежде всего, с воспалительной инфекционной болью, однако, и в этом случае возможно одновременное присутствие других неинфекционных механизмов болевого синдрома в области таза (предстательной железы).

Провести дифференциальную диагностику в клинической практике этих причин болевого синдрома достаточно сложно, но можно. Безусловно, здесь нужно иметь хорошее клиническое мышление, здоровое профессиональное творчество и багаж междисциплинарных знаний. Изолированная инфекционная воспалительная боль («моноболь») в предстательной железе у соматически компенсированного больного инфекционным простатитом адекватно купируется длительным (не менее 4-6 недель) курсом правильно подобранного антибиотика.

При полной лабораторной санации секрета простаты после курса целенаправленной антибактериальной терапии сохранение болевого синдрома может указывать на наличие нейропатического или другого неинфекционного компонента боли.

Мы полагаем, что резидуальные (остаточные) боли в области малого таза/предстательной железы после рационального курса противомикробной химиотерапии доказанного инфекционного простатита практически всегда будут связаны с нейропатическим компонентом, воздействия на который мы никогда не оказываем, надеясь лишь на силу антибиотиков. В соответствии с имеющимися рекомендациями по антибактериальной терапии инфекционного простатита препаратами выбора для его эмпирической терапии долгие годы являются пероральные фторхинолоны. Однако, с одной стороны, антибиотик для эмпирической терапии должен обладать не более чем 10-20%-ным уровнем резистентности к наиболее частым патогенам, ассоциированным с хроническим инфекционным простатитом, чтобы обеспечить адекватную эрадикацию возбудителя у большинства пациентов. С другой стороны, мы живем в «век антибиотикорезистентности», при этом наиболее существенная проблема современной антимикробной химиотерапии – угрожающий рост числа патогенов, вызывающих воспалительные изменения в мочеполовой системе, резистентных к фторхинолонам.

Точное разграничение инфекционного и неинфекционного факторов патогенеза простатического болевого синдрома крайне важно с практической точки зрения: если мы будем отождествлять любую боль в области предстательной железы только с инфекционной (воспалительной) болью, то мы так и останемся на пути упорного исключительного применения одних антибиотиков для ее лечения, что в условиях растущей антибиотикорезистентности непременно приведет нас в «тупик терапии», так как, идя по этому пути, мы можем скоро реально потерять единственную группу антибиотиков – фторхинолонов, которые

Таблица 1. Рекомендованный диагностический минимум при СХТБ/ПБС (EAU, 2012)

Клиническая оценка
Общий анализ мочи и культуральное исследование мочи
Исключение ЗППП
Суточный ритм мочеиспусканий, урофлоуметрия и определение остаточной мочи
4-стаканная проба Meares-Stamey
Микроскопия секрета предстательной железы
Культуральное исследование секрета предстательной железы
«Пробное» лечение антибиотиками при наличии признаков воспаления

пока остаются препаратами выбора при лечении инфекционных простатитов.

Согласно новым рекомендациям EAU по ведению больных с СХТБ (2012), при выявлении инфекции в диагностически значимом титре из секрета предстательной железы у больного с клиникой простатического болевого синдрома трактуется как «инфекционный простатит».

В противоположность этому, диагноз СХТБ или ПБС, согласно определению EAU (2012), является, по сути, симптоматическим диагнозом «исключения», так как инфекционный фактор не выявляется, а для назначения терапии требуется тщательный поиск неинфекционных причин болевого синдрома. Однако, по сей день «золотого» стандарта диагностики СХТБ или ПБС не существует (см. табл. 1).

Понимание методологических проблем классификации НИН (1995) позволило европейским экспертам впервые за историю публикации гайдлайнов в новом руководстве по ведению больных с СХТБ 2012 года опубликовать рекомендации о том, что предлагаемый алгоритм обследования не должен включать минимальное количество диагностических тестов, так как опытный уролог сам должен определить объем обследования у конкретного больного (EAU, 2012).

По нашему мнению, это позволит расширить спектр традиционной диагностики СХТБ и ПБС у каждого конкретного пациента и подтверждает правильность выбранного нами пути мультифакторной патогенетической диагностики заболеваний. Данное указание чрезвычайно важно, так как открывает путь к пониманию междисциплинарного характера воспалительных заболеваний предстательной железы. Ведь, как писал профессор Ю.А. Пытель, «...хороший уролог должен видеть не только то, что находится между пупком и коленями».

Источник: Дайджест урологии, 1/2013



Сравнительная оценка эффективности препаратов группы силденафила Максигры и Виагры 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.

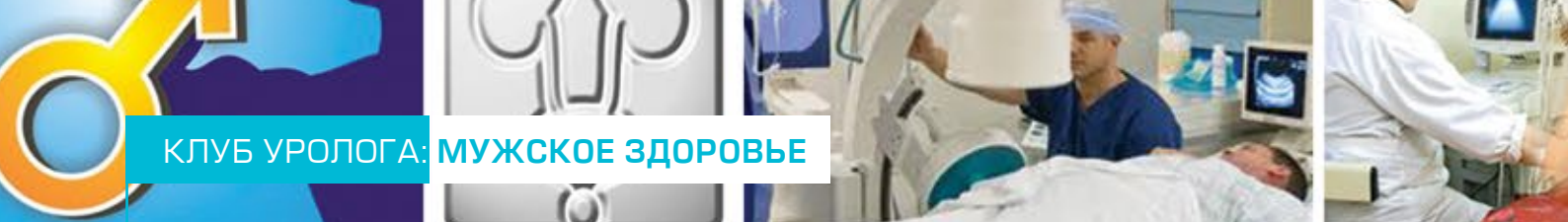
Важнейшей составляющей здоровья современного мужчины является сексуальная функция, влияющая на соматические и психологические сферы жизни человека и в значительной степени определяющая качество жизни мужчины. Вместе с тем, многие факторы окружающей среды негативно влияют на эректильную функцию мужчин (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). Будучи первоначально обратимым

психосоматическим симптомо-комплексом, 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, ожидания 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 силденафила (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 Виagra.

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 установленным диагнозом эректильной дисфункции. Категориями исключения пациентов из иссле-

дования 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 Виaгры и Максигры с заполнением соответствующих учетных карт.

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

Прямое влияние препаратов силденафила на половую функ-

Таблица 1. Сравнительная эффективность препаратов по шкале ИЕФ

Параметр, характеризующий состояние эрекции	Группы	Оценка в баллах		P
		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

цию характеризовалось непосредственно эректильной функцией во время полового акта (пунктами 1-5 и 15 анкеты ПИЕФ), 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 ПИЕФ 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 предоставлены 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 50мг, 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 E171, тальк, индигокармин E132.

Описание

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые оболочкой голубого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения нарушений эрекции.

Код АТХ G04BE03

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

Силденафил быстро всасывается. Максимальные концентрации в плазме крови после перорального приема препарата натошак достигаются в течение от 30 до 120 минут. Средняя абсолютная биодоступность при пероральном 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 состоянии 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 циркулирующий метаболит N-дезметил) на 96% связывается с белками плазмы, средняя максимальная концентрация 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 преимущественно 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 силденафила и активного метаболита N-дезметила в плазме до 90% по сравнению со здоровыми добровольцами более молодого возраста (18-45 лет). Вследствие возрастных различий в связывании с белками плазмы, соответствующее повышение концентрации свободного силденафила в плазме составляло приблизительно 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 фармакокинетические параметры не изменялись. Средние значения AUC и C_{max} метаболита N-дезметила повышались до 126% и 73% соответственно по сравнению с добровольцами того же возраста без нарушения функции почек. Однако вследствие высокой межиндивидуальной вариабельности эти различия не являлись статистически значимыми. У добровольцев с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 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 цирроза 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. Фармакокинетические 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, препарат восстанавливает нарушенную эректильную функцию путем усиления притока крови к половому члену. Физиологический механизм, с помощью которого происходит эрекция полового члена, включает высвобождение оксида азота (NO) в кавернозном теле во время сексуальной стимуляции. Далее оксид азота активизирует фермент гуанилатциклазу, что приводит к повышению уровня циклического гуанозинмонофосфата (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 сексуальной стимуляции, ингибирование ФДЭ5 под влиянием силденафила приводит к повышению уровня цГМФ в кавернозном теле. Поэтому для того, чтобы силденафил оказывал ожидаемое эффективное фармакологическое действие, необходима сексуальная стимуляция. Силденафил селективен в отношении ФДЭ5, которая



участвует в процессе эрекции. Его активность в отношении 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 сетчатке. Силденафил вызывает незначительное и преходящее снижение артериального давления, которое в большинстве случаев не проявляется клинически. Среднее максимальное снижение систолического артериального 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 вазодилатирующим 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 эрекции 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 рекомендуемая доза – 100 мг.

Препарат Максигра следует принимать приблизительно 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 снижение 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 (например, при циррозе) метаболизм силденафила снижен. Поэтому у пациентов с легким и умеренным нарушениями 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 $< 1/1000$

- 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 СYP3A4, в условиях равновесной концентрации (в дозе 1200 мг 3 раза в сутки) приводило к повышению Стахсилденафила на 140%, а АUC силденафила – на 210%. Силденафил не оказывал влияния на фармакокинетику саквинавира. Более сильные ингибиторы СYP3A4, такие как кетоконазол и итраконазол, могут оказывать более выраженное влияние.

Грейпфрутовый сок является слабым ингибитором метаболизма изофермента СYP3A4 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 СYP2C9 (например, толбутамид, варфарин, фенитоин), ингибиторы СYP2D (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 СYP450 (например, rifампицин, барбитураты) не оказывают влияния на фармакокинетические параметры силденафила.

Никорандил представляет собой активатор калиевых каналов и нитрат. Возможно взаимодействие с силденафилом из-за наличия нитратного компонента. Взаимодействия силденафила (50 мг) при совместном применении с толбутамидом (250 мг) или варфарином (40 мг), которые метаболизируются СYP2C9, 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 СYP3A4 (например, кетоконазол, эритромицин, циметидин),

метаболизм силденафила снижается. В случае однократного применения силденафила и ингибиторов СYP3A4 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 Максигра 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 вазодилаторам наблюдается у пациентов с обструкцией выходящего тракта левого желудочка (например, аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также редко встречающимся синдромом множественной системной атрофии, проявляющейся 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 по 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 силденафилом 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 нитропруссидна на тромбоциты человека *in vitro*.

Беременность и период лактации

Препарат Максигра не предназначен для применения у женщин.

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

После приема препарата Максигра 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

Левифлоксацин в лечении инфекции мочевыводящих путей



Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Тевлин К.П.
Московский государственный медико-стоматологический университет, г. Москва

Инфекция мочевыводящих путей (ИМП) является одной из наиболее актуальных проблем современной урологии. Неадекватная терапия данного состояния часто приводит к возникновению бактериемии и сепсиса. В США ИМП является причиной обращения к врачу 7 млн пациентов в год, а у 1 млн – госпитализации [1].

Лечение инфекции мочевых путей подразумевает проведение эффективной и своевременной антибактериальной терапии при условии восстановления нормальной уродинамики, и преследует цель профилактики уросепсиса и возникновения рецидивов. Препаратами выбора для лечения ИМП во всем мире являются антибактериальные препараты группы фторхинолонов [1].

Дополнительной проблемой, значительно усложняющей лечение ИМП, является высокая устойчивость микроорганизмов к большинству антибактериальных препаратов, длительно применяющихся в урологической практике. Госпитализация, неадекватные по длительности курсы лечения и некорректное назначение лекарственных препаратов приводят зачастую к возникновению антибиотико-устойчивых штаммов. Появление нового эффективного препарата для лечения ИМП является значительным событием и привлекает пристальное внимание врачей.

Левифлоксацин (ЛФ) – новый антимикробный препарат группы хинолонов – представляет собой

L-изомер офлоксацина. Поскольку на левифлоксацин приходится практически вся противомикробная активность в рацемической смеси изомеров, его активность *in vitro* в два раза превышает активность офлоксацина. Оба препарата проявляют сходный уровень токсичности в эксперименте на животных, что позволяет ожидать большей эффективности от применения левифлоксацина за счет более низкого уровня побочных эффектов. ЛФ предназначен для терапии инфекционно-воспалительных процессов, вызванных чувствительными к ЛФ микроорганизмами. Исследования последних лет продемонстрировали хорошую эффективность ЛФ при лечении осложненной и неосложненной урогенитальной инфекции. Фармакокинетика ЛФ сходна с таковой у офлоксацина: период полувыведения составляет приблизительно 6-7 ч, а максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 1,5 ч после приема внутрь. Механизм действия ЛФ сходен с таковым у всех фторхинолонов и заключается в ингибировании бактериальной топоизомеразы-4 и ДНК-гиразы –

ферментов, отвечающих за репликацию, транскрипцию и рекомбинацию ДНК микробной клетки.

ЛФ обладает широким спектром антимикробной активности. ЛФ воздействует *in vitro* на следующие инфекционные агенты:

- аэробные грамположительные: *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus* and *saprophyticus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*;
- аэробные грамотрицательные: *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*;
- другие микроорганизмы: *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*.

Устойчивость к ЛФ, связанная со спонтанными мутациями, *in vitro* встречается сравнительно редко. Несмотря на наличие перекрестной устойчивости между ЛФ и другими фторхинолонами, некоторые микроорганизмы, устойчивые к хинолонам, могут быть чув-



ствительными к ЛФ.

ЛФ противопоказан лицам с гиперчувствительностью к ЛФ или другим хинолоновым препаратам (их компонентам). В настоящее время воздействие ЛФ на детей, подростков, беременных и кормящих матерей не изучено.

Наиболее часто встречающимися побочными эффектами являются тошнота (1,3%), диарея (1,1%), головокружение (0,4%) и бессонница (0,3%). Все вышеуказанные эффекты дозозависимы и быстро исчезают после снижения дозы или отмены препарата.

Удобство применения ЛФ – один раз в день – является еще одним преимуществом этого препарата. Анализ научных публикаций, посвященных исследованиям эффективности и переносимости ЛФ, позволяет более четко представить его отличия от других хинолонов [2].

G. Richard et al. изучали эффективность и безопасность применения ЛФ в дозе 250 мг 1 раз в день в сравнении с ципрофлоксацином в дозе 500 мг дважды в день в течение 10 дней в лечении 385 пациентов, страдающих от проявлений ИМП в рамках рандомизирован-

ного двойного слепого мульти-центрального исследования. Всем больным перед началом лечения выполняли бактериологическое исследование мочи, по данным которого у всех пациентов выявлен рост патогенной микрофлоры и микробное число составило 1105 микробных тел в 1 мл мочи. Клиническое выздоровление отмечено у 92% пациентов, получавших ЛФ, и 88% пациентов, получавших ципрофлоксацин. Побочные эффекты отмечены у 4 и 3% пациентов соответственно. Авторы делают вывод о том, что эффективность и безопасность терапии ЛФ сравнима с таковой при использовании ципрофлоксацина [3].

Y. Kawada et al. сравнивали эффективность ЛФ в дозе 100 мг дважды в день (135 пациентов) и офлоксацина в дозе 200 мг дважды в день (126 пациентов) в терапии пациентов с осложненной мочевой инфекцией. Положительный клинический результат получен у 83,7% пациентов в группе ЛФ и у 79,4% пациентов в группе офлоксацина. Указанные различия были статистически недостоверны. Побочные эффекты отмечены у 4,9% пациентов в группе офлоксацина.

В группе ЛФ подобных эффектов отмечено не было, что, по мнению авторов, говорит о лучшей переносимости препарата [4].

Не выявили существенной разницы в эффективности и переносимости ЛФ и других хинолонов в рандомизированном двойном слепом исследовании G. Richard et al. Они использовали ЛФ в дозе 250 мг 1 раз в день и офлоксацин в дозе 200 мг дважды в день у 581 пациента с неосложненной ИМП. Клиническое улучшение или излечение отмечено у 98,1% пациентов в группе ЛФ и у 97% пациентов в группе офлоксацина [5].

В другом своем исследовании G. Richard, I. Klimberg et al. сравнивали эффективность и переносимость ЛФ, ципрофлоксацина и ломефлоксацина при лечении 259 пациентов с острым пиелонефритом в течение 10 дней. При одинаковой эффективности авторы отмечают значительно более низкий уровень побочных эффектов при лечении ЛФ по сравнению с другими препаратами (гастроинтестинальные расстройства у 2 больных и явления вагинита у 1) [6].

Интересное, на наш взгляд, исследование выполнили I. Klimberg

et.al. Они изучали эффективность и переносимость ЛФ и ломефлоксацина в лечении осложненной мочевого инфекции. После рандомизации пациенты получали терапию указанными препаратами в стандартной дозировке в течение 7-10 дней. При этом у 461 пациента оценивалась безопасность и у 336 из них – микробиологическая эффективность. Средний уровень элиминации патогенов в группе ЛФ составил 95,5%, а в группе ломефлоксацина – 91,7%. Побочные эффекты отмечены, соответственно, у 2,6 и 5,2% пациентов. При этом в группе ломефлоксацина чаще встречались фотосенсибилизация и головокружение, а в группе ЛФ – тошнота. Шесть пациентов в каждой группе испытали различные гастроинтестинальные расстройства. Авторы утверждают, что эффективность ЛФ приблизительно одинакова с другими хинолонами, тогда как переносимость ЛФ несколько лучше [7].

Таким образом, левофлоксацин является новым антимикробным препаратом, применяемым для лечения инфекционно-воспалительных процессов в верхних и нижних мочевыводящих путях. Несмотря на то что эффективность препарата близка к эффективности других хинолонов, очевидными преимуществами ЛФ являются низкий уровень побочных эффектов и возможность однократного приема в сутки. Существование внутривенной формы препарата позволяет более эффективно использовать его при лечении осложненной мочевого инфекции.

Материалы и методы

Нами было предпринято исследование эффективности ЛФ у пациентов с осложненной инфекцией мочевых путей. ЛФ был назначен 20 пациентам (19 женщин и 1 мужчина) в возрасте от 24 до 56 лет (средний возраст 41,3 лет) с осложненной ИМП, наблюдавшимся на кафедре урологии МГМСУ и в КДЦ ГКБ №50. У 19 пациентов имело место обострение хронического пиелонефрита

и хронического цистита. Одному пациенту препарат был назначен после контактной уретеролитотрипсии в связи с развитием инфекционно-воспалительных осложнений. ЛФ назначали в дозе 250 мг в сутки в течение 10 дней.

В исследование включали пациентов с ИМП на начальных стадиях развития воспаления, не принимавших до начала исследования антибактериальных препаратов.

Критерием включения было наличие хотя бы одного клинического симптома (озноб, боль в поясничной области, дизурия, боль в надлонной области, тошнота, рвота) в сочетании с микробиологическими критериями:

- число лейкоцитов в моче более 10 в поле зрения;
- число колониеобразующих единиц возбудителя >10⁴;
- чувствительность к ЛФ по данным пробы с дисками.

До начала приема препарата все пациенты проходили обычное урологическое обследование, включающее посев мочи на флору с определением чувствительности к антибиотикам, общий анализ мочи, клинический и биохимический анализы крови, ультрасонографический мониторинг (УЗИ), рентгено-урологическое обследование. Ни у одного из обследованных не было признаков нарушения пассажа мочи по верхним мочевым путям.

Анализ результатов проводили на основании субъективной оценки эффективности лечения пациентами и врачом, а также динамики объективных исследований: анализов крови и мочи, картины УЗИ, посевов мочи, выполнявшихся до начала лечения, на 3, 10 и 17-е сутки лечения.

Отсутствие клинического эффекта от лечения определялось, как сохранение или усиление клинических проявлений в любое время после 3 дней лечения.

Группу сравнения составили 23 пациентки (средний возраст 38,7 лет) с острым пиелонефритом, которым проводилась терапия ципрофлоксацином по 1,0 г в сутки.

Результаты

У 90% пациентов эффективность терапии ЛФ была признана очень хорошей, а у 10% – хорошей. Переносимость препарата была очень хорошей у 55% пациентов, хорошей – у 40% и средней – у 5% пациентов.

В группе ципрофлоксацина у 70% больных отмечена очень хорошая эффективность лечения, у 18% – хорошая. У 3 пациенток (12%) терапия ципрофлоксацином оказалась неэффективной, что выражалось в сохранении выраженной гипертермии и локальной болезненности в поясничной области. Двое из них были прооперированы в связи с развитием гнойного воспаления: им была выполнена ревизия почки, декапсуляция и нефростомия.

Основными жалобами пациентов были боли в поясничной области со стороны пораженного органа, озноб, учащенное болезненное мочеиспускание, слабость – все эти жалобы были связаны с активным воспалительным процессом в верхних и нижних мочевых путях. К окончанию лечения чувствовали себя удовлетворительно и не предъявляли жалоб все пациенты, получавшие левофлоксацин, и 88% пациентов, получавших ципрофлоксацин.

Ультразвуковой мониторинг размеров почек и толщины почечной паренхимы, проводившийся на протяжении исследования в основной группе, зафиксировал положительную динамику: увеличение размеров пораженной воспалительным процессом почки и локальное утолщение паренхимы регрессировали к 10-17 дню лечения у всех пациентов.

Имевшая место болезненность при пальпации поясничной области на стороне поражения также регрессировала у всех пациентов к концу исследования.

Мониторинг культурального исследования мочи на фоне терапии ЛФ выявил положительную динамику, выразившуюся в прогрессивном снижении степени бактериурии, а к 10-17 дню тера-

пии посев мочи оказался стерильным. При лечении ЛФ регрессировали воспалительные изменения со стороны периферической крови. Это выразилось в нормализации количества лейкоцитов (рис. 1) и исчезновении палочкоядерного сдвига формулы крови.

У всех больных основной группы с острым воспалительным процессом в верхних мочевых путях до лечения имела выраженная лейкоцитурия, регрессировавшая к 10-17 дню, что подтверждено контрольными анализами мочи.

У пациентов группы сравнения, закончивших исследование, также наблюдалась нормализация формулы крови, однако снижение лейкоцитоза крови было менее значительным (в среднем до $7,8 \times 10^9$), а лейкоцитурия оставалась на уровне 6-10 лейкоцитов в поле зрения.

На фоне лечения ЛФ на 3-10 день от начала лечения у 6 пациентов (30%) отмечены побочные реакции в виде тошноты, и у 3 из них (15%) – эпизоды диареи. Следует отметить, что эти явления были незначительными. К концу исследования жалобы на тошноту предъявляли 3 пациента, длительное время страдающие хроническим гастритом. Ни одному из пациентов не потребовалось проведение специального лечения в связи с вышеуказанными побочными реакциями, и ни один из них не отказался от проводимой терапии.

В группе ципрофлоксацина побочные реакции в виде тошноты и диареи,

не потребовавшие отмены препарата, отмечены у 18% пациентов.

Обсуждение

Согласно полученным нами данным, эффективность и безопасность лечения ЛФ были признаны хорошими и очень хорошими у 95% пациентов. Аналогичные результаты приводят в своих работах G. Richard, C. DeAbate et.al., применявшие препарат по аналогичной схеме и получившие клинический эффект у 98,1% пациентов [5]. Kondo K. et al. сообщают о 100% эффективности лечения левофлоксацином [8]. Столь высокие результаты объясняются непродолжительностью применения левофлоксацина в урологической практике, обуславливающей отсутствие устойчивых к его действию штаммов микроорганизмов. Надо отметить, что устойчивость к препаратам этой фармакологической группы, связанная со спонтанными мутациями *in vitro*, встречается крайне редко [1].

Эффективность терапии левофлоксацином у больных с острым пиелонефритом в исследовании G. Richard et al. составила 92%, в то время как в группе сравнения, где проводилось лечение ципрофлоксацином, она была несколько ниже и равнялась 88%. При этом количество побочных эффектов, зафиксированных на фоне лечения и выразившихся в различной интенсивности диспепсических явлений, составило в группе левофлоксацина 2%, а в группе ципрофлоксацина – 8% [3].

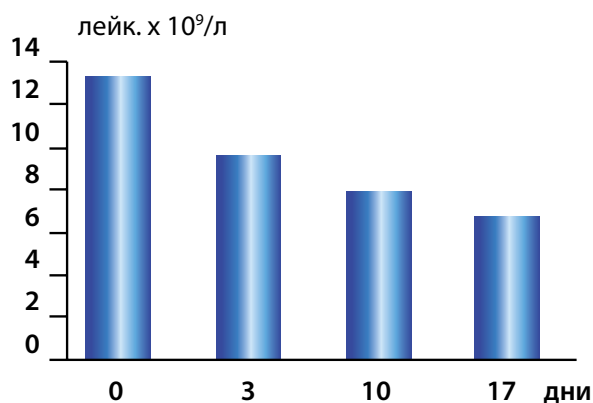


Рисунок 1. Динамика числа лейкоцитов крови при лечении ЛФ

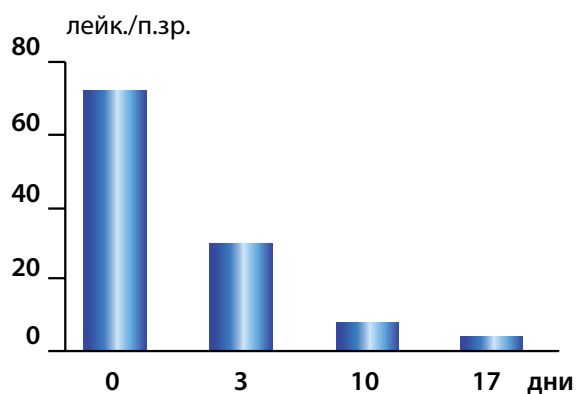


Рисунок 2. Динамика числа лейкоцитов в анализе мочи при лечении ЛФ

Согласно нашим данным, бактериологическое исследование мочи на 10-е сутки приема и через 7 дней после прекращения лечения показало отсутствие бактериурии у всех включенных в исследование пациентов. I. Klimberg et.al. исследовали микробиологическую эффективность левофлоксацина у 171 пациента. Курс лечения составил 10 суток. Препарат принимался в стандартной дозировке – 250 мг один раз в день. Средний уровень элиминации патогенных агентов в группе составил 95,5% [7].

Fu K.P. et.al., исследуя безопасность терапии левофлоксацином, пришли к выводу, что наиболее частыми побочными эффектами являются тошнота (1,3%) и диарея (1,1%). Несколько реже наблюдаются головокружение (0,4%) и бессонница (0,3%) [9]. У наших пациентов нарушения сна и головокружения отмечено не было, что, вероятно, объясняется небольшим количеством больных в группе по сравнению с Fu K.P., однако диарея и тошнота и у наших больных встречались достаточно часто.

На основании проведенного нами клинического исследования эффективности 10-дневной терапии ЛФ, можно заключить, что левофлоксацин является эффективным и безопасным средством для лечения больных с осложненной инфекцией мочевых путей.

Список литературы находится в редакции

ЛОКСОФ

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя

Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности

Министерства здравоохранения

Республики Казахстан

от 6 апреля 2011 г

№204

Торговое название

Локсоф

Международное непатентованное название

Левифлоксацин

Лекарственная форма

Раствор для инфузий 500 мг/100 мл

Состав

100 мл раствора содержат

активное вещество – левифлоксацин гемигидрат эквивалентно левифлоксацину 500 мг.

вспомогательные вещества: глюкоза безводная, кислота хлороводородная, вода для инъекций, кислота хлороводородная или натрия гидроксид (достаточное количество для установления pH).

Описание

Прозрачная жидкость от желтого до зеленовато-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробные препараты для системного использования.

Противомикробные препараты – производные хинолона. Фторхинолоны.

Код АТС J01MA12

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Фармакокинетика левифлоксацина носит линейный характер. После однократного внутривенного (в/в) введения в дозе 500 мг (инфузия в течение 60 минут) C_{max} составляет 6.2 ± 1.0 мкг/мл. Постоянная концентрация в плазме достигается через 48 часов при приеме 500 мг/сутки и составляет 6.4 ± 0.8 мкг/мл.

Средний объем распределения составляет 74-112 л после однократного и многократного введения в дозах 500 и 750 мг. Широко распределяется в органах и тканях организма, хорошо проникает в легкие (концентрация в легких в 2-5 раз выше плазменной), слизистую оболочку бронхов и мокроту, органы мочеполовой системы, спинномозговую жидкость. На 24-38% связывается с белками плазмы (преимущественно с альбумином).

Стереохимически стабилен в плазме и моче, не превращается в свой энантиомер, D-оксифлоксацин. В организме практически не метаболизируется. Около 5% определяется в моче в виде метаболитов (десметил, оксид азота), обладающих незначительной фармакологической активностью. Выводится преимущественно почками в неизменном виде с мочой – 87% дозы в течение 48 часов и незначительно с фекалиями – менее 4% за 72 часа.

$T_{1/2}$ после в/в введения составляет 6-8 часов. Общий клиренс составляет 144-226 мл/мин, почечный 96-142 мл/мин. Экскреция осуществляется путем клубочковой и канальцевой секреции. Фармакокинетика левифлоксацина не зависит от пола и возраста пациента. У пожилых людей (в возрасте от 66 до 80 лет) незначительно удлиняется $T_{1/2}$ - до 7.6 часов, однако коррекция дозы при этом не требуется. У пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина меньше 50 мл/мин) требуется коррекция дозы во избежание кумулятивного эффекта. Гемодиализ и длительный амбулаторный перитонеальный диализ не выводят левифлоксацин из организма, следовательно, при их проведении не требуется введения дополнительных доз. У пациентов с нарушением функции печени не ожидается изменений фармакокинетики левифлоксацина, поскольку его метаболизм в печени незначителен.

Фармакодинамика

Локсоф – противомикробное лекарственное средство из группы фторхинолонов, левовращающий изомер офлоксацина. Обладает широким спектром антибактериального (бактерицидного) действия.

Механизм действия левифлоксацина и других антибиотиков группы фторхинолоны включает ингибирование бактериальной топоизомеразы IV и ДНК-гиразы.

Локсоф имеет широкий спектр действия относительно следующих микроорганизмов:

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* метициллин-чувствительный, *Staphylococcus epidermidis* метициллин-чувствительный, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Enterobacter cloacae, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*¹, *Serratia marcescens*

¹С другими препаратами этого класса у *Pseudomonas aeruginosa* может развиваться устойчивость быстро во время лечения левифлоксацином.

Другие микроорганизмы: *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*

Левифлоксацин *in vitro* показывает минимальные ингибирующие концентрации против большинства следующих микроорганизмов:

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus haemolyticus*, *Beta-hemolytic Streptococcus* (группы C/F), *Beta-hemolytic Streptococcus* (группы G), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus milleri*, *Viridans group streptococci*

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Acinetobacter baumannii*, *Iloffii*, *Bordetella pertussis*, *Citrobacter diversus* koseri, *freundii*; *Enterobacter aerogenes*, *sakazaki*; *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Pantoea agglomerans*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *stuartii*; *Pseudomonas fluorescens*

Анаэробные грамположительные микроорганизмы: *Clostridium perfringens*



Показания к применению

- приобретенная пневмония (курс лечения 7-14 дней), вызванные метициллин чувствительным *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* (включая устойчивых к множеству-лекарств [MDRSP]¹), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, или *Mycoplasma pneumoniae*

*MDRSP (устойчивые к множеству лекарств *Streptococcus pneumoniae*) устойчивость к двум или нескольким из следующих антибиотиков: пенициллин (MIC ≥ 2 мг/мл), 2^{ое} поколение цефалоспоринов например цефуроксим, макролиды, тетрациклины и триметоприм/сульфаметоксазол.

- приобретенная пневмония (курс лечения 5 дней), вызванные *Streptococcus pneumoniae* (исключая множественные лекарственные стойкие напряжения [MDRSP]¹), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* или *Chlamydia pneumoniae* - острый бактериальный синусит (курс лечения 5 дней или 10-14 дней), вызванные *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, или *Moraxella catarrhalis*

- обострение хронического бронхита, вызванное метициллин-чувствительным *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, или *Moraxella catarrhalis*

- осложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные метициллин чувствительным *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, или *Proteus mirabilis*

- неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, включая нарывы, целлюлит, фурункулы, импетиго, пиодерма, раневые инфекции, вызванные метициллин-чувствительным *Staphylococcus aureus*, или *Streptococcus pyogenes*

- осложненные инфекции мочевых путей (курс лечения 5 дней), вызванные *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, или *Proteus mirabilis*

- осложненные инфекции мочевых путей (курс лечения 10 дней), вызванные *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, или *Pseudomonas aeruginosa*

- острый пиелонефрит (курс лечения 5-10 дней), вызванный *Escherichia coli*, включая случаи с *coexistent* бактериемией

- неосложненные инфекции мочевых путей, вызванные *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, или *Staphylococcus saprophyticus*

Способ применения и дозы

Дозировка для взрослых с нормальной почечной функцией

Рекомендуемая доза Локсоф составляет 500 мг в виде инфузии в течение 60 минут каждые 24 часа или 750 мг в течение 90 минут каждые 24 часа. Эти рекомендации относятся к пациентам с клиренсом креатинина ≥ 50 мл/мин. Для пациентов с клиренсом креатинина < 50 мл/мин, требуется коррекция дозирования.

Таблица. Дозировка для взрослых пациентов с нормальной почечной функцией (клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин)

Виды инфекций ¹	Дозируемый каждые 24 часа	Продолжительность (день) ²
Приобретенная пневмония ³	500 мг	7-14
Острый бактериальный синусит	750 мг	5
	500 мг	10-14
Обострение хронического бронхита	500 мг	7
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей (SSSI)	750 мг	7-14
Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей (SSSI)	500 мг	7-10
Осложненные инфекции мочевых путей (cUTI) или Острый пиелонефрит (AP) ⁵	750 мг	5
Осложненные инфекции мочевых путей (cUTI) или Острый пиелонефрит (AP) ⁶	250 мг	10
Неосложненные инфекции мочевых путей	250 мг	3

1=вызванные определенными болезнетворными микроорганизмами (см Показания)

2=последовательная терапия (внутривенный и оральный) может быть назначена на усмотрение врача.

3= вызванные метициллин-чувствительным *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* (включая устойчивых к множеству-лекарств [MDRSP]¹), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* или *Chlamydia pneumoniae*.

4= вызванные *Streptococcus pneumoniae* (исключая множественные лекарственные стойкие напряжения [MDRSP]¹), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* или *Chlamydia pneumoniae*.

5= этот курс назначен для Осложненных инфекций мочевых путей (cUTI) вызванных *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, или *Proteus mirabilis*. и для Острого пиелонефрита (AP) вызванного *Escherichia coli*, включая случаи бактериемии.

6= этот курс показан для cUTI из-за *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, и для AP, вызванного *E. coli*.

Регулирование дозировки у взрослых с почечной недостаточностью
С осторожностью надо использовать левифлоксацин при почечной недостаточности. Тщательное клиническое наблюдение и соответствующие лабораторные исследования должны проводиться до и во время терапии, так как введение левифлоксацина может быть замедлено. При клиренсе креатинина ≥ 50 мл/мин коррекция дозировки не требуется. У пациентов с пониженной почечной функцией при клиренсе креатинина < 50 мл/мин необходимо регулировать дозу, чтобы избежать кумуляции левифлоксацина из-за сниженного клиренса. Пожилые: никакое регулирование дозировки не требуется у пожилых людей, кроме нарушений почечной функции.

Дети: для левифлоксацина служат противопоказанием дети и растущие подростки (младше 18 лет).

Взаимодействие препарата с мультивалентными катионами

Влияние левифлоксацина нельзя совмещать ни с какими растворами, содержащими мультивалентные катионы, т.е. магнием, одновременно через одну и ту же вену.

Инструкция по использованию

Предостережение: быстрое внутривенное вливание левофлоксацина приводит к гипотонии и должно избегаться. Инъекция левофлоксацина должна вводиться внутривенно медленно не менее чем 60 минут или 90 минут, в зависимости от дозировки. Инъекция левофлоксацина используется только в виде внутривенных вливаний. Нельзя использовать внутримышечно, внутритрахеально, внутривибрирующе или подкожно.

Гидратация для пациентов, получающих левофлоксацин

У пациентов, получающих левофлоксацин должна проводиться адекватная гидратация, чтобы предотвратить формирование высоко сконцентрированной мочи. Известны случаи кристаллурии и цилиндурии при приеме хинолонов.

Подготовка внутривенного препарата

Локсоф для инфузии (инфузия Левофлоксацина) для однократного использования, мягкий контейнер (5 мг/мл) выпускается во флаконах 100 мл. Раствор хранится при комнатной температуре (25°C; 77°F), в защищенном от света месте, нельзя замораживать и перегревать высокой температурой. Это раствор во флаконе для однократного использования, остатки неиспользованного раствора нельзя применять повторно.

Инструкция для применения инфузии Локсоф

1. Порвите внешнюю обертку в метке и откройте контейнер раствора.
2. Проверьте контейнер на мелкие утечки, сжимая твердо внутреннюю часть. Если обнаружена утечка или если печать повреждена, откажитесь от раствора, поскольку стерильность нарушена.
3. Не используйте, если раствор мутный, или присутствуют осадки.
4. Используйте только стерильный раствор.
5. **ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: не используйте контейнеры с нарушением последовательности связи.** Такое использование может привести к кессонной болезни из-за остаточного воздуха, оттягиваемого из первичного контейнера перед применением жидкости от вторичного контейнера.

Побочные действия

Часто

- бессонница, головокружение, головная боль, одышка
- тошнота, рвота, боли в животе, запоры, диарея
- кандидоз
- сыпь, зуд, отечность в области инъекции
- вагинит

Редко

- беспокойство, возбуждение, депрессия, галлюцинации, нарушение сна, «кошмарные» сновидения
 - тремор, судороги, парестезии, гипотония (связана с быстрым внутривенным вливанием), гипертония, гиперкинезия, шаткая походка, сонливость, обморок
 - остановка сердца, трепетание, желудочковая тахикардия, желудочковая аритмия
 - анорексия, стоматит, глоссит, эзофагит, гастрит, панкреатит, гастроэнтерит, псевдомембранозный колит
 - изменение функции печени, повышение ферментов печени, повышение щелочной фосфатазы
 - артралгии, миалгии, боль в костях, тендинит, флебит, анемия, тромбоцитопения, гранулоцитопения, гипергликемия, гипогликемия, гиперкальциемия, кристаллурия, цилиндрурия, изменение почечной функции, острая почечная недостаточность
 - аллергическая реакция, крапивница
 - генитальный кандидоз
- Очень редко**
- реакции гиперчувствительности, анафилактический шок, сывороточная болезнь, аллергическая пневмония
 - фоточувствительность
 - васкулит
 - психоз, паранойя, суицидальные мысли и попытки
 - аносмия, потеря вкуса, нарушения обоняния, периферическая нейропатия, дисфония, изменение зрения, включая диплопию, снижение остроты зрения, «пелена» перед глазами, снижение слуха, звон в ушах
 - изолированные случаи пролонгации интервала QT, тахикардия, вазодилатация
 - печеночная недостаточность, гепатит, желтуха
 - разрыв сухожилия, мышечные раны, включая разрыв рабдомиолизиса,
 - интерстициальный нефрит
 - синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема
 - панцитопения, апластическая анемия, лейкопения, гемолитическая анемия, удлинение протромбинового времени.

Противопоказания

- гиперчувствительность к левофлоксацину, к антибактериальным препаратам группы хинолонов или к любому компоненту состава препарата
- эпилепсия
- заболевания сухожилий в анамнезе, связанные с приемом фторхинолонов
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- беременность и период лактации

Лекарственные взаимодействия

Фторхинолоны нельзя принимать совместно с любыми растворами, содержащим мультивалентные катионы, например, магний, через одну и ту же вену.

Антагонисты Витамина К (например варфарин): увеличение протромбинового времени при совместном использовании варфарина и локсофа, что обусловлено эпизодами кровотечения. Протромбиновое время, или другие тесты антикоагуляции должно быть тщательно проверены, если левофлоксацин назначают совместно с варфарином.

Антидиабетические препараты: имеются сообщения о изменении уровня глюкозы крови, включая гипергликемию и гипогликемию у пациентов при совместном применении с хинолонами и антидиабетическими препаратами. Поэтому, необходимо проводить контроль уровня глюкозы при совместном применении этих препаратов.

Нестероидные противовоспалительные препараты, фенбуфен: совместное применение нестероидных противовоспалительных препаратов с хинолонами, включая локсоф, может увеличить риск возбуждения ЦНС и привести к судорогам.

Теофиллин: совместное применение локсофа с теофиллином может привести к удлинению периода полувыведения, повышению концентрации теофиллина в сыворотке и последующему увеличению риска связанных с теофиллином неблагоприятных реакций.

Циклоспорин: локсоф незначительно повышает концентрацию циклоспорина когда они применяются совместно.

Пробенецид и циметидин: необходимо соблюдать осторожность, когда локсоф применяется совместно с препаратами, которые затрагивают почечное выделение, такие как пробенецид и циметидин, особенно у пациентов с пониженной почечной функцией.

Производитель

Ahlcon Parenterals для Ranbaxy Laboratories Limited, Индия
SP-918, Phase-III, Bhiwadi-301 019

Препараты, удлиняющие QT-интервал: локсоф как и другой фторхинолон, должен использоваться с осторожностью у пациентов, получающих препараты например, Класс IA и III антиаритмические препараты, трициклические антидепрессанты, макролиды. **Особенности влияния лекарственного средства на лабораторные и диагностические показатели:** некоторые фторхинолоны, включая локсоф, могут привести к ложно-положительным анализам мочи, при проведении исследований для опиятов. Поэтому необходимо проводить более специфические методы.

Особые указания

Чтобы уменьшить развитие бактериальной устойчивости к препарату и поддерживать эффективность левофлоксацина и других антибактериальных препаратов, инфузионный раствор Локсоф должен использоваться только для лечения и профилактики инфекций, которые вызваны чувствительными бактериями. Когда известны результаты посева культуры и определена чувствительность микроорганизмов нужно провести коррекцию выбора антибактериальной терапии. При отсутствии таких данных, местная эпидемиология и образцы восприимчивости могут внести свой вклад в эмпирический выбор терапии.

Культура и исследование восприимчивости

Определение культуры и тесты на чувствительность должны быть выполнены перед лечением, чтобы определить и идентифицировать организмы, вызывающие инфекции и определить их восприимчивость к левофлоксацину. Лечение Локсофом может начаться раньше, чем будут известны результаты посева; как только результаты становятся известными, должны провести выбор антибиотика и провести коррекцию лечения.

Как с другими препаратами этой группы, может развиваться устойчивость у *Pseudomonas aeruginosa* во время лечения Локсофом. Высев культуры и определение чувствительности, выполняемое периодически во время терапии, предоставят информацию о длительной восприимчивости болезнетворных микроорганизмов к антибактериальному препарату и также возможность появления бактериальной устойчивости.

Локсоф для инфузии (левофлоксацин для инфузии) предназначен для лечения взрослых (≥18 лет) с умеренными, средними, и тяжелыми инфекциями, вызванными восприимчивыми микроорганизмами при следующих заболеваниях. Левофлоксацин для инфузии показан для внутривенного вливания в условиях когда, пациент не может принимать препарат перорально.

Патология сухожилий или разрыв сухожилий: риск развития фторхинолон-связанного тендинита и разрыва сухожилия обычно увеличивается у пациентов старше 60 лет, у лиц, принимающих кортикостероиды и у пациентов после трансплантации органов.

Пациентам нужно порекомендовать отдохнуть при первом признаке тендинита или разрыва сухожилия, либо поменять антибиотик.

Реакция гиперчувствительности: могут быть серьезные, а иногда фатальные аллергические либо анафилактические реакции у пациентов, получающих терапию Локсофом. В этих случаях инфузия раствора Локсоф должна быть немедленно остановлена.

Гепатотоксичность: в случаях развития таких симптомов как анорексия, желтуха, темная моча, зуд пациентам необходимо прекратить лечение и связаться с доктором. **Эффекты центральной нервной системы:** Локсоф должен использоваться с предостережением в отношении пациентов с известным или подозреваемым заболеванием центральной нервной системы (ЦНС), который может предрасположить их к судорогам или понизить порог судорожной готовности (например артериосклероз мозговых сосудов, эпилепсия). Фенбуфен и подобные нестероидные противовоспалительные препараты понижают мозговой порог чувствительности. В таких случаях лечение Локсофом должно быть прекращено.

Возможно развитие *клостридиум диффициле-ассоциированной диарии* при использовании локсофа, и может быть от умеренной до фатальной колита. В такой ситуации лечение препаратом должно быть прекращено.

Периферическая нейропатия: локсоф должен быть прекращен, если пациент испытывает признаки нейропатии, включая боль, воспаление, покалывание, снижение чувствительности, и/или слабость или другие изменения чувствительности, включая светочувствительность, боль, температуру, чувство головокружения, чтобы предотвратить развитие необратимых состояний. **Удлинение интервала QT:** применение локсофа нужно избегать у пациентов с известным удлинением интервала QT, пациентам с гипокалиемией, и у пациентов, получающих антиаритмические препараты класса IA (хинидин, прокаинамид), или класса III (амиодарон, соталол), макролиды. Пожилые пациенты могут быть более восприимчивыми к лекарсто-ассоциированному эффекту удлинения интервала QT. **У пациентов с дефицитом глюкоза-6-фосфат дегидрогеназы,** со скрытыми или фактическими дефектами глюкоза-6-фосфат дегидрогеназы могут быть гемолитические реакции, когда применяются антибактериальные препараты хинолонового ряда, и таким образом локсоф должен использоваться у них с предосторожностью.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами. Нежелательные эффекты (например, головокружение, сонливость, зрительные нарушения) могут ослабить способность пациента сконцентрироваться и реагировать, и поэтому может составить риск в ситуациях, где эти способности имеют особое значение (например, при вождении автомобиля или работе с операционными машинами). Поэтому следует воздерживаться от работы, требующей повышенного внимания и скорости психомоторных реакций.

Передозировка

Симптомы: спутанность сознания, головокружение, судороги, удлинение интервала QT.

Лечение - симптоматическая и поддерживающая терапия. Пациент должен быть под контролем врача и проводиться соответствующая гидратация. Контроль кардиограммы должен проводиться из-за возможности удлинения интервала QT. Гемодиализ и перитонеальный диализ неэффективны. Специфического антидота нет.

Форма выпуска и упаковка

По 100 мл разливают в пластмассовые флаконы (FFS). По 1 флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную коробку.

Условия хранения

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

Не замораживать!

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

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

г. Алматы, ул. Манаса 32А, БЦ САТ, офис 602

тел.: 8-800-080-5202

эл.адрес: Almaty.kz@ranbaxy.com

Актуальные вопросы клинической интерпретации показателей относительной плотности мочи



Еноян С.Г., Бижкенова И.З.

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

Величина относительной плотности мочи как в однократном анализе, так и в пробе Зимницкого является наряду с концентрацией креатинина в плазме крови показателем первостепенной значимости для оценки функционального состояния почек [16]. Более того, хорошо известен факт, что нарушение функции канальцев может наблюдаться при хронических заболеваниях почек даже при нормальной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [6, 7] и как следствие нормальной концентрации креатинина.

Поэтому данные относительной плотности мочи очень важны в контексте правильной и своевременной диагностики нарушений функционального состояния почек при различных заболеваниях, исходом которых, как правило, является терминальная почечная недостаточность, которая ассоциируется с плохим индивидуальным прогнозом. Необходимо также отметить, что исследование функции канальцевого аппарата почек по величине относительной плотности мочи может не только помочь в идентификации пациентов с заболеваниями почек на более ранних стадиях, но и оценивать их функциональное состояние у конкретного пациента, а также контролировать и прогнозировать дальнейшее течение заболевания.

Вместе с тем в монографиях и руководствах, в том числе опубликованных в последние годы, имеются значительные разночтения в характеристике функции почек, процессов, лежащих

в основе мочеобразования [8, 12]. В полной мере это справедливое замечание относится и к интерпретации значений удельного веса как в физиологических условиях, так и при различных заболеваниях почек, т.е. дизостенурии как любому отклонению от нормы.

Анализ приведённых данных в изданиях прошлых лет и в новейшей литературе убедительно свидетельствует о весьма неоднозначной трактовке одних и тех же терминов и понятий, а также численных значений относительной плотности мочи, как в условиях сохранной функции почек у здоровых лиц, так и при возникновении нарушений функций канальцевого аппарата в условиях патологии почек [5].

Так, например, одни авторы признают термин изогипостенурия [4, 20], другие его категорически отрицают [12] и считают его несоответствующим смысловому содержанию каждой составляющей, третьи высказывают сомне-

ния в целесообразности использования на практике [15].

В связи с этим достаточно часто практикующие врачи сталкиваются с затруднениями, основанными на известных ограничениях в интерпретации данных, полученных после измерений удельного веса мочи в конкретной клинической ситуации.

В результате, исключительно важный и информативный показатель функционального состояния канальцевого аппарата и почек в целом, как в условиях нормы, так и при различных заболеваниях не учитывается в клинической практике.

Разночтения в оценке функционального состояния почек по величине относительной плотности касаются не только самих используемых терминов, но также их численных значений, как в норме, так и при патологии. Так, весьма неоднозначна в литературе трактовка понятия изостенурии. По мнению различных авторов об изостенурии мочи следует гово-

речь в тех случаях, когда удельный вес мочи:

- разница между максимальными и минимальными значениями не превышает 1015 [2]. Таким образом, авторы под понятием изостенурия понимают уменьшение разницы между максимальными и минимальными значениями в отдельных порциях мочи, а не равенство между удельным весом плазмы крови и мочи. Фактически, речь идёт о монотонном удельном весе мочи без значительных колебаний, что в корне неверно.
- равен 1010 [17];
- равен 1010-1012, при этом ни в одной порции мочи относительная плотность не бывает ниже этого показателя [15];
- равен 1010-1011 [13, 18];
- равен 1010-1012 [4, 12, 15];
- равен 1009-1011 [3];
- равен 1008-1010 [10, 11];

В отношении понятия гипостенурия мнения отдельных авторов настолько противоречивы, что даже специалисту со стажем практически невозможно при-

ти к какому-либо однозначному заключению о функциональном состоянии канальцевого аппарата почек у конкретного пациента. Более того, нередко в одном и том же издании, но на разных страницах приводятся различные цифры величин удельного веса мочи, указывающие на степень сохранности функционального состояния почек [6, 16].

Так, по мнению отдельных авторов о гипостенурии, т.е. нарушении концентрационной способности почек, можно говорить в тех случаях, когда максимальные показания удельного веса мочи равны:

- ≤ 1020 [6, 15, 20];
- ≤ 1018 [8, 16, 17];
- ≤ 1015 [2];
- 1007-1015, т.е. колебания в очень низких пределах [1, 13];
- < 1012 во всех порциях [18];
- 1005-1010 уменьшены [14];
- ≤ 1010 [4];
- $\leq 1005-1008$ [6, 12];
- < 1005 [9].

Более того, по мнению отдельных авторов при лёгкой степени поражения почек наблюдаются незначительные нарушения их

способности к концентрированию и разведению мочи, при этом колебания удельного веса мочи составляют 1.004-1.025 [1].

По другим литературным источникам колебания в пределах 1.004-1.028 указывают на умеренное ограничение концентрационной и разводящей способности почек [10].

На рис. 1 представлен мета-анализ разных подходов к оценке показателей относительной плотности мочи по данным различных авторов.

Отсутствие единого подхода к трактовке понятий «гипостенурия», «изостенурия», «гиперстенурия», а также их численных значений явилось основанием для разработки приемлемых для использования в практике единых принципов оценки величины удельного веса мочи, как в разовых (утренняя, случайная) порциях, так и в течение суток по пробе Зимницкого или Рейзельмана в педиатрической практике [5].

При стандартном пищевом и водном режиме (1,2-1,5 л жидкости в сутки) и оптимальной температуре окружающей среды о дизостенурии, как нару-

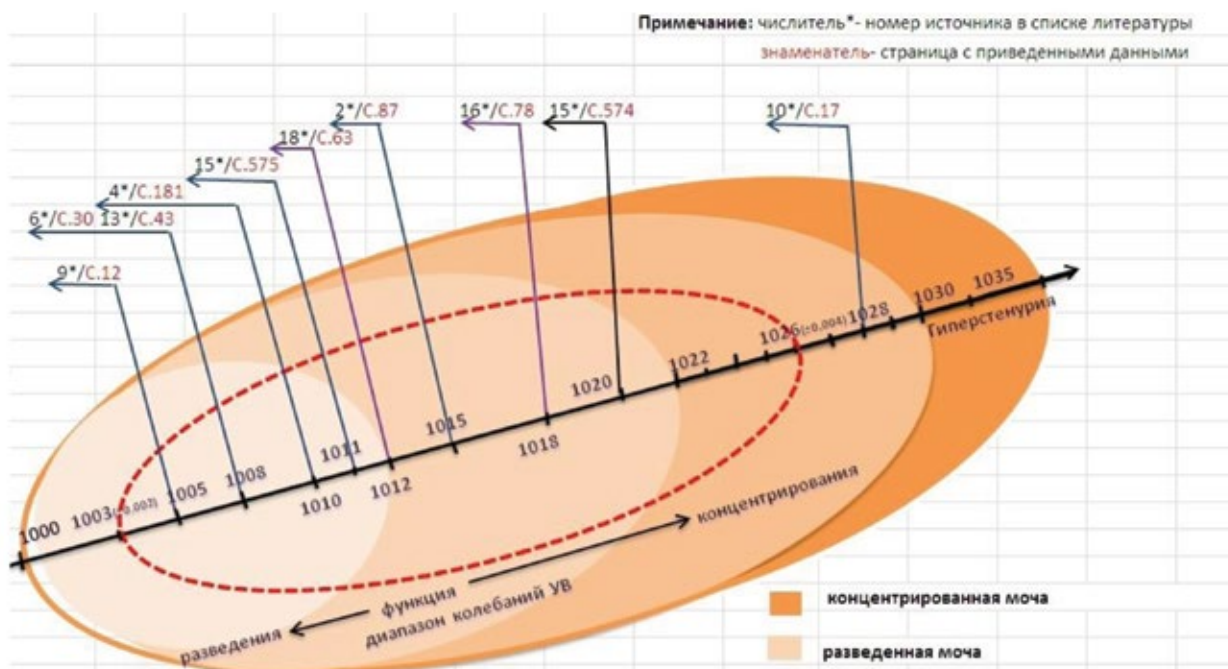


Рисунок 1. Мета-анализ подходов к оценке показателей относительной плотности мочи по данным различных авторов

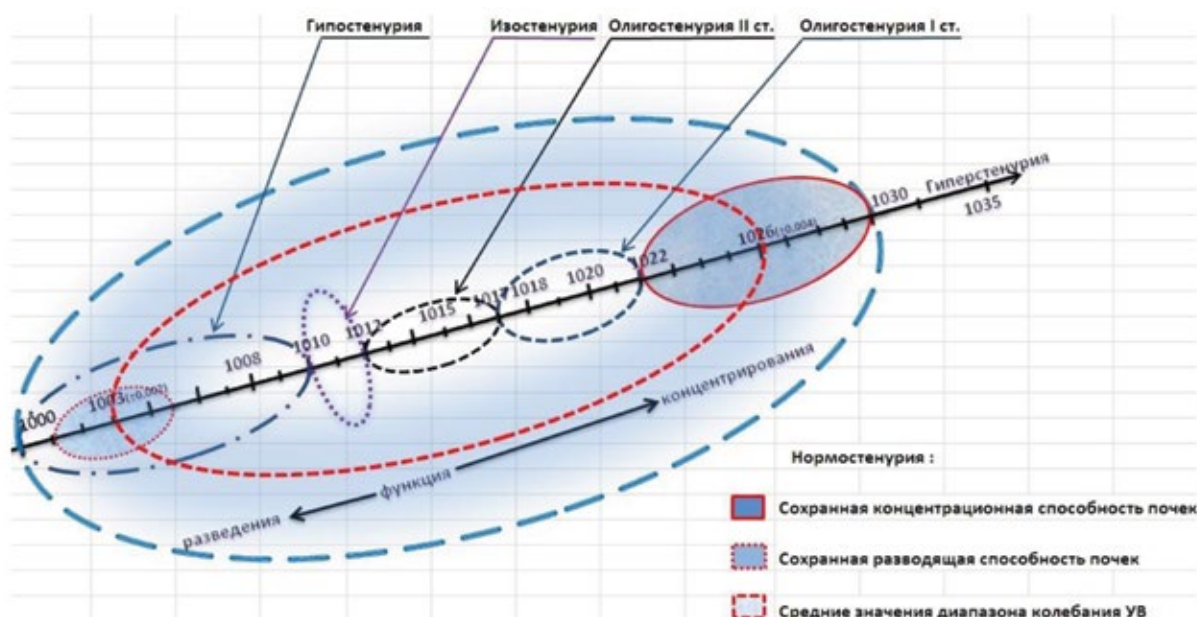


Рисунок 2. Показатели относительной плотности мочи в норме и при патологии

шении концентрационной и разводящей способности почек следует думать при снижении максимальных значений удельного веса (в утренней, случайной порции или по пробе Зимницкого) менее 1022. Ниже этой цифры речь идёт об олигостенурии – то есть ограничении способности почек к концентрированию мочи. При этом целесообразно выделять две степени олигостенурии:

- I степени $< 1022 \div 1017$
- II степени $< 1017 \div 1012$ [5]

Граница между I и II степенью олигостенурии выбрана неслучайно, именно при этих значениях 1017-1018 может впервые возникнуть переходящая задержка продуктов азотистого обмена – креатинина и мочевины.

Таким образом, суммируя противоречивые литературные данные, а также собственные представления, клиническая классификация нарушений показателей относительной плотности мочи может быть представлена следующим образом (рис. 2).

Нарушение концентрационной и разводящей возможности почек адаптироваться к посто-

янно изменяющимся условиям внешней и внутренней среды – дизостенурия имеет большое практическое значение как наиболее информативный показатель острых и хронических заболеваний почек. Данный термин отражает любое отклонение показателей относительной плотности мочи от функциональной нормы.

Сохранная способность почек к концентрированию и разведению мочи с колебаниями удельного веса как в разовых и утренних, так и отдельных порциях по пробе Зимницкого от $1003 \pm 0,002$ до $1026 \pm 0,004$ – нормостенурия, как правило, тесно коррелирует с возрастом больных:

- максимальные значения $\geq 1025-1030$ (для лиц молодого возраста);
- $\geq 1022-1025$ (для лиц в возрасте 45-50 лет) [15];
- минимальные значения $\geq 1001-1005$;
- $\geq 1010-1030$ (дети до 12 лет) [19].

При возникновении заболеваний почек и их прогрессировании, а также нарушении функции других органов и систем способность почек к разведению

и концентрированию мочи нарушается, что проявляется развитием:

- Олигостенурии I ст. $< 1022 \div 1017$;
- Олигостенурии II ст. $< 1017 \div 1012$;
- Изостенурии $< 1012 \div 1010$;
- Гипостенурии < 1010 ;
- Гиперстенурии:
 - а) максимальных значений $> 1030 \div 1035$;
 - б) минимальных значений $> 1005 \div 1015$.

Введение трех понятий – дизостенурия, олигостенурия I и II ст. восполняет тот пробел, который ранее существовал при оценке полученных значений величин удельного веса в клинической практике. Предложенная классификация поможет существенно повысить позитивную ценность диагностического исследования нарушения концентрационной функции на ранних стадиях при различных заболеваниях почек и тем самым исключить возможность некорректной субъективной оценки значений относительной плотности мочи.

Список литературы находится в редакции

Гиперактивный мочевой пузырь



Гузенко В.Н.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк

Вопросы расстройств мочеиспускания являются актуальной темой, связанной с резким ухудшением качества жизни и резкой дисгармонией в личной и общественной жизни данной категории больных.

В настоящий момент гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП) – это описательный термин, обозначающий симптомокомплекс, включающий в себя симптомы учащения мочеиспускания, императивные позывы с наличием или отсутствием императивного недержания мочи (В.В. Ромих, 2005).

ГАМП – тяжелое расстройство мочеиспускания, которым страдают не менее 17% населения старше 40 лет, из них 56% женщин и 44% мужчин. После 65 лет частота симптомов возрастает до 30%, а после 70 лет – до 40%. ГАМП встречается у 70% мужчин с инфравезикальной обструкцией вследствие гиперплазии простаты.

Несмотря на высокую распространенность и значимость этой патологии, имеет место низкий уровень обращаемости за медицинской помощью. Зачастую такие пациенты годами лечатся по поводу цистита или цисталгии либо обращаются к врачу, когда возникает недержание мочи. Более 60% женщин обращаются за помощью через 2 года после первого появления симптомов заболевания (В.Н. Лесовой и соавт., 2005).

Этиология и патогенез

Этиология ГАМП в настоящее время до конца не изучена.

Проблема ГАМП имеет корни еще в раннем детстве или является последствием перинатального влияния различных эндо- и эк-

зогенных факторов на центральную и периферическую нервную систему.

В возникновении этого заболевания могут играть роль нарушения гипоталамо-гипофизарных отношений, супрапонтинные дисфункции, поражения на уровне периферической нервной системы, в том числе нарушение миелинизации, изменение чувствительности рецепторов вследствие дистрофии эпителия уrogenитального тракта, дегенеративные изменения детрузора (например, на фоне инфравезикальной обструкции).

Существует две теории патогенеза этого заболевания: нейрогенная и миогенная. Согласно первой, гиперактивность детрузора возникает вследствие патологических изменений в центральной и периферической нервной системе, при которых снижается ингибирующее влияние на мочевой пузырь и повышается передача возбуждения; повышения афферентации от нижних отделов мочевого тракта; повышения возбудимости нервных волокон, обеспечивающих рефлекс мочеиспускания.

Миогенная теория основывается на патологии клеток детрузора. Так, распространение нервных импульсов и однородность сокращения детрузора обеспечивается его миогенными и нейрогенными системами благодаря существованию специфических межклеточных связей.

Важное значение в развитии ГАМП придают нарушению парасимпатической и симпатической иннервации мочевого пузыря.

Причиной ГАМП является надпороговое возбуждение одновременно всех элементов эфферентного звена парасимпатической нервной системы (сакральный центр, тазовые нервы, М-холинорецепторы), имеющих некоторое влияние на М-холинорецепторы других органов и систем. Гладкая мускулатура мочевого пузыря человека содержит М2- и М3-холинорецепторы. Доля первых составляет 4/5 от всех мускариновых рецепторов мочевого пузыря. Роль М2-мускариновых рецепторов может увеличиваться у пожилых людей. С возрастом происходит снижение числа ацетилхолиновых нервных волокон,

а оставшиеся нервы проявляют повышенную чувствительность к ацетилхолину. Иными словами, возрастные изменения в детрузоре приводят к его денервации. В развитии ГАМП у женщин активно обсуждается роль дефицита эстрогенов, связанных с ним атрофических изменений в уретелии, дистрофических изменений в детрузоре. Физиологическое старение сопровождается ухудшением репарации и эластичности тканей, атрофией, дегенерацией нервных окончаний, изменением тонуса гладкой мускулатуры, истончением уретелии, ухудшением кровоснабжения.

Гиперактивность детрузора у больных с ДГПЖ является следствием не инфравезикальной обструкции, а возрастных изменений в стенке мочевого пузыря. При гипертрофии детрузора у мужчин увеличиваются метаболические потребности в сочетании с уменьшением притока крови, что приводит к аноксии и гибели нейронов. Более того, имеются данные о том, что у больных с ДГПЖ плотность холинергических нервных волокон в детрузоре на 60% меньше, чем у пациентов того же возраста, не страдающих инфравезикальной обструкцией. Значительное снижение плотности нервных волокон может привести к нарушению нейромышечного контроля мочевого пузыря.

Классическими случаями развития вторичного ГАМП считаются состояния после инсультов, травматических повреждений корешков спинного мозга, явления рассеянного склероза и т.п.

Классификация

Существуют следующие формы гиперактивности мочевого пузыря:

- нейрогенная – когда имеется установленное неврологическое заболевание. Данная форма часто обозначается как гиперрефлексия детрузора;
- идиопатическая – когда при-

Памятка для врача

- Паспортные данные (возраст, пол, адрес, профессии и т.д.).
- Жалобы на настоящий момент.
- Наличие учащения мочеиспускания.
- Наличие никтурии.
- Наличие urgency.
- Наличие недержания мочи при позыве.
- Наличие недержания мочи при физическом напряжении.
- Количество используемых прокладок.
- Длительность существования симптомов.
- Их влияние на качество жизни.
- Качество струи мочи (нормальная, вялая, прерывистая и др.).
- Состояние мышц тазового дна (роды, операции, физический труд и т.д.).
- Опорожнение мочевого пузыря (полное, неполное).
- Необходимость натуживания при мочеиспускании.
- Наличие инфекции, гематурии.
- Наличие боли (локализация).
- Сексуальная функция.
- Для мужчин: качество/наличие эрекции, эякуляции.
- Сопутствующие заболевания.
- Семейное положение (семью беспокоят ночные посещения туалета).
- Какие препараты принимает пациент в настоящий момент.
- Наличие аллергии.
- Особенности питания, питьевого режима.

Памятка по анализу данных дневника мочеиспускания для пациента

- Проверьте дневник каждый день.
- Сколько раз за сутки вы мочились?
- Какой наибольший объем мочеиспускания вы отметили?
- Был ли общий объем выделенной за сутки мочи нормальным?
- Отмечается ли улучшение по данным дневника?

чина гиперактивности не установлена. Это новое понятие заменяет термин «нестабильность детрузора».

Клинические проявления

По проблеме клинической оценки ГАМП определяется следующий круг вопросов:

- правильность терминологического определения состояния;
- последовательность и полноценность обследования;
- выявление симптомов ГАМП в структуре более сложных симптомокомплексов;
- оценка возможностей терапии в каждом конкретном случае;
- выбор метода лечения.

Клиника ГАМП у взрослых женщин часто расценивается как явления воспалительного забо-

левания нижних мочевых путей. Важнейшую роль при этом играет уровень контаминации микробной флорой нижних мочевых путей и половых органов.

Симптомы ГАМП чаще всего развиваются у женщин в постменопаузе. В результате недостаточного уровня эстрогенов в этом возрасте развивается атрофия тканей мочевого пузыря, влагалища и половых путей. Атрофические изменения в мочевом пузыре могут являться причиной появления ирритативной симптоматики. Клиника ГАМП у мужчин без определенной неврологической патологии во многих случаях (особенно в среднем возрасте) расценивается как явления простатита и заканчивается соответствующей терапией.

Основными жалобами у больных с ГАМП являются: частые (бо-

лее 8 раз в сутки) позывы к мочеиспусканию (89,2%), наличие императивных позывов к мочеиспусканию (78,9%), частое (более 1 раза) прерывание ночного сна с желанием помочиться (65,4%), повышение количества мочи, выпускаемой за один акт (62,3%) (В.Р. Пепенин и соавт., 2005).

Вариантами клинического диагноза могут быть: «сухой» ГАМП – без недержания мочи, «мокрый» ГАМП – с наличием недержания мочи (В.В. Ромих, 2005).

Диагностика

Клиническая диагностика основывается прежде всего на тщательном сборе анамнеза и анкетировании. Диагноз ГАМП в большинстве случаев ставится эмпирически, путем исключения инфекции, камня, опухоли мочевого пузыря, а также других факторов, которые могут явиться причиной появления вторичных дизурических расстройств. То есть диагностика ГАМП ведется по принципу исключения.

Д.Ю. Пушкарь и соавт. (2006) предложили алгоритм обследования пациенток с императивной симптоматикой (рис. 1).

Важным моментом диагностики является дневник мочеиспусканий, в котором в течение 3-7 дней пациенты отмечают количество мочеиспусканий, объем выделяемой мочи, наличие императивных позывов, эпизоды недержания мочи.

Стандартный алгоритм обследования при подозрении на ГАМП в соответствии с требованиями пропедевтики заключается в последовательной оценке жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни, данных осмотра. В дальнейшем применяются методы инструментальной и лабораторной диагностики. Объективным методом диагностики ГАМП считается уродинамическое исследование, при котором регистрируются нестабильные сокращения детрузора в фазе наполнения. Круг вопросов, которые должны быть выяснены уже при первом визите пациента, очень широк. Удобна в применении памятка для врача с перечислением основных пунктов, по которым необходимо получить информацию.

Только после такого основного расспроса можно соста-

вить мнение о том, какие факторы риска присутствуют у данного пациента и на чем необходимо сконцентрировать внимание при дальнейшем обследовании.

Важным инструментом обследования является **дневник мочеиспускания** (произвольной, а лучше стандартизированной формы). Дневник регистрации мочеиспусканий представляет собой лист, в котором отмечаются время и объем каждого мочеиспускания, императивные позывы, эпизоды недержания мочи и смены прокладок, если они используются для защиты при недержании (В.В. Ромих, 2005).

Европейская ассоциация урологов рекомендует заполнять дневник в течение 72 часов. Дневник является не только удобным средством обследования и наблюдения, но и инструментом поведенческой терапии.

Каждый раз необходимо стремиться достичь объема мочеиспускания в 400 мл. Отличным результатом считается разовый объем в 300 мл при частоте мочеиспускания 5-6 раз в сутки.

После оценки дневника мочеиспусканий обязательным эле-

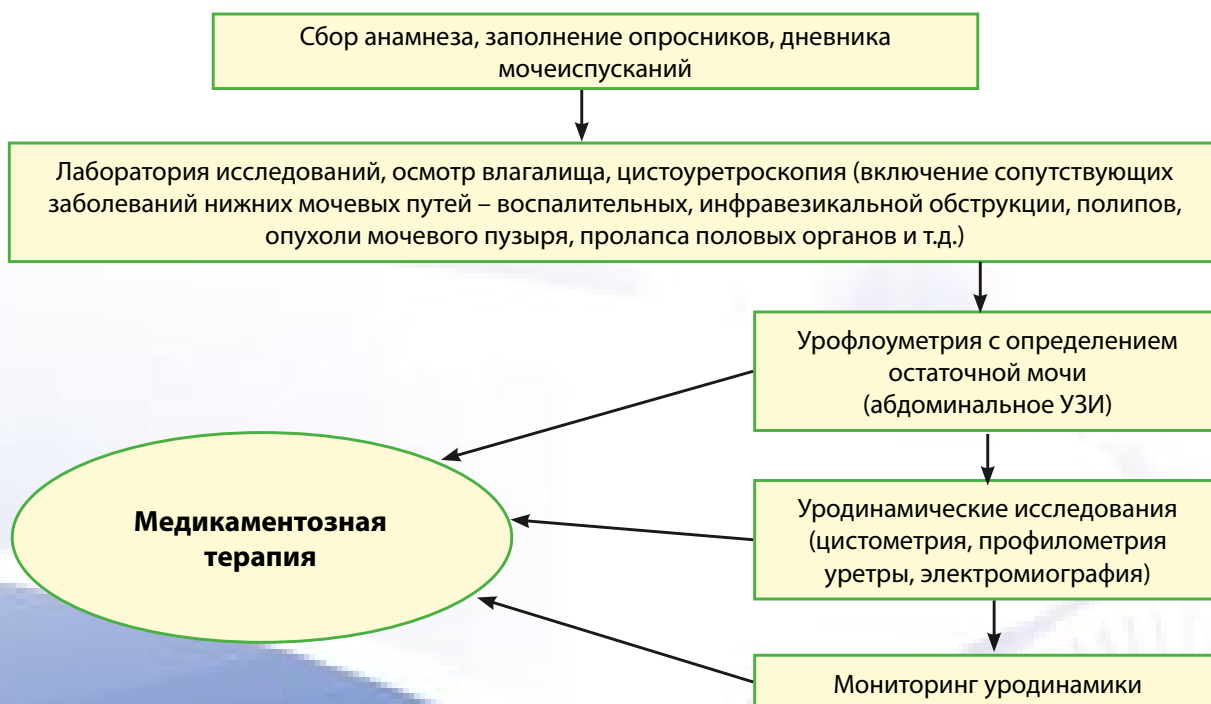


Рисунок 1. Алгоритм обследования пациенток с императивной симптоматикой

Таблица 1. Шкала симптомов ГАМП (Нотта и соавт., 2003)

Частота мочеиспусканий днем				
Менее 7 0	8-9 1	10 2	11-15 3	15 и более 4
Частота мочеиспусканий ночью				
0 0	1 1	2 2	3 3	4 4
Число эпизодов ургентности в сутки				
Нет 0	Менее 1 1	1 1	2-4 3	5 и более 4
Как часто наблюдается ургентное недержание				
0	1	2	3	4

ментом обследования считается объективизация симптомов с помощью опросников и анкет. Применение таких инструментов упрощает обследование.

Шкала оценки выраженности ургентности (Urgency Severity Scale – IUSS), в которой состояние оценивается в баллах:

0 – отсутствие ургентности;

1 – незначительная, возникающая периодически, легко переносимая ургентность;

2 – умеренная ургентность, вызывающая дискомфорт и влияющая на повседневную активность;

3 – выраженная ургентность, вызывающая сильный дискомфорт и заставляющая прекращать деятельность, которой человек занимается в момент ее возникновения.

Одной из последних для широкого клинического применения предложена **Композиционная шкала оценки симптомов ГАМП** (The Overactive Bladder – Symptom Composite Score; OAB-SCS), согласно которой каждое мочеиспускание и эпизод ургентного недержания мочи оценивается по 5-балльной шкале. Она представляет собой несколько измененный вариант шкалы IUSS. Для подсчета общего балла у конкретного пациента проводится простое арифметическое сложение. Например, если в течение суток отмечено 2

мочеиспускания без императивности/ургентности, 3 – с незначительной ургентностью, 1 – с умеренной ургентностью, 4 – с выраженной ургентностью и 1 эпизод ургентного недержания мочи, то суммарно балл OAB-SCS составит: $2 \times 1 + 3 \times 2 + 1 \times 3 + 4 \times 4 + 1 \times 5 = 2 + 6 + 3 + 16 + 5 = 32$. Очевидно, что такой несложный подсчет более детально позволяет оценить все симптомы ГАМП единым блоком. Для проведения этого вычисления необходимы только данные расширенного дневника мочеиспусканий с дополнительной графой о выраженности ургентности (В.В. Ромих, 2005). Шкала OAB-SCS является достоверным методом оценки состояния пациента и эффекта фармакотерапии.

Помимо ургентности важное значение придается разработке новых методов объективной оценки другого симптома, существенно влияющего на качество жизни больных, — ночной поллакиурии. Интересным нововведением является применение модифицированных дневников, фиксирующих и время ночных пробуждений, и продолжительность последующего бодрствования.

Учитывая разнообразие проявлений ГАМП и частое наличие осложняющих факторов, проведение урофлоуметрии (УФМ) для оценки типа мочеиспускания

относят к разряду обязательных методов. Комбинированное исследование уродинамики проводится, когда первичное обследование не позволило поставить четкий диагноз, нет соответствия между субъективными и объективными данными, имеются жалобы или результаты обследования, свидетельствующие о наличии дополнительных, не входящих в структуру ГАМП, нарушений.

Важность уродинамического исследования при смешанном недержании мочи заключается в следующем:

- идентификация стрессового недержания мочи;
- качественное и количественное определение стрессового компонента;
- определение времени возникновения и амплитуды гиперактивности при ее регистрации.

Из дополнительных методов проводят исследование сока простаты, анализ мочи, анализ мазков из влагалища и цервикального канала, клинический анализ крови, УЗИ почек, мочевого пузыря и половых органов. Проводится непрямая урофлоуметрия и исследование объема остаточной мочи. Исключение половых инфекций проводится путем ПЦР-скрининга TORCH-инфекций.

Уродинамическим признаком ГАМП является выявление непроизвольных сокращений детрузора во время цистометрии, что называют **гиперактивностью детрузора**. Термин «**идиопатическая детрузорная гиперактивность**» обозначает непроизвольные сокращения детрузора, причина которых неизвестна. Если причиной таких сокращений является какое-либо неврологическое заболевание, то используют понятие «**нейрогенная детрузорная гиперактивность**».

Чувствительность стандартного многоканального уроди-

намического исследования в отношении детрузорной гиперактивности относительно невысока. Выявляемость детрузорной гиперактивности у пациентов с симптомами ГАМП не превышает 72%. Несколько чаще аномальные колебания внутрипузырного давления регистрируются при одноканальной цистометрии (до 85%). Вероятно, это связано с учетом всех подъемов внутрипузырного давления вне позыва и невозможностью с помощью данного метода дифференцировать влияние брюшного давления и активности тазового дна на внутрипузырное. Очевидно, что одноканальная цистометрия дает не менее 13% ложноположительных результатов при исследованиях у пациентов с симптомами ГАМП, в связи с чем она не может считаться рекомендуемым методом для данной клинической группы.

Лечение

Существует три основных пути лечения ГАМП:

- 1) немедикаментозное;
- 2) медикаментозное;
- 3) хирургическое.

К немедикаментозным методам относятся поведенческие мероприятия: регуляция приема жидкости, диета, изменение жизненного стиля, тренировка мочевого пузыря, тренировка мышц тазового дна. Под тренировкой мочевого пузыря понимают постепенное увеличение интервалов между мочеиспусканиями, начиная с 15-30 минут и доводя до 3-4 часов. Целесообразно также изменение времени приема жидкости: ограничение приема после шести часов вечера уменьшает эпизоды никтурии и ночного недержания.

Симптомы ГАМП могут провоцироваться некоторыми продуктами питания. Так, кофеин способствует повышению внутрипузырного давления и, как следствие, учащению позывов

к мочеиспусканию и появлению недержания мочи. К другим продуктам, оказывающим раздражающее действие на мочевой пузырь, относятся алкоголь, специи, цитрусовые (соки и плоды), искусственные подсластители (аспартам, сахарин), молоко и молочные продукты, томаты, газированные напитки, сладости (сахар, мед и т.д.).

Медикаментозная терапия включает назначение следующих препаратов:

- *М-холиноблокаторы*: атропин, гиосциамин, тропсия хлорид, толтеродин, везикар.
- *Лекарственные препараты, активирующие каналы мембран*: антагонисты кальция, активаторы калиевых каналов.
- *Препараты смешанного типа действия*: оксibuтинин, дицикловерин.
- *Альфа-адреноблокаторы*: тамсулозин, альфузозин, доксазозин, теразозин.
- *Бета-2-адреностимуляторы*: тербуталин, кленбутерол, сальбутамол.
- *Антидепрессанты*: имипрамин.
- *Нестероидные противовоспалительные препараты*: индометацин.
- *Аналоги вазопрессина*: десмопрессин.
- *Другие препараты*: баклофен, капсаицин.

Для лечения ГАМП обычно применяют лекарственные средства. Фармакотерапия быстро дает эффект и не требует поведенческих навыков. Требования к препаратам для фармакологической коррекции ГАМП: селективность действия на мочевой пузырь, хорошая переносимость, возможность длительной терапии, эффективное воздействие на основные симптомы ГАМП, в том числе недержание мочи. Сегодня чаще всего применяют антихолинергические препараты, действующие на

мускариновые рецепторы мочевого пузыря.

При ГАМП терапией первого ряда считают тренировку мочевого пузыря, а из лекарственных средств – препараты группы М-холинолитиков.

Патогенетическое объяснение так называемой селективности того или иного препарата, применяемого в лечении ГАМП, состоит в возможности изолированного влияния на аффинные нервные рецепторы. Наличие разнородных мускариновых рецепторов в организме человека позволяет локализовать действие только на уровне мочевого пузыря. Идиопатическая нестабильность детрузора напрямую связана с раздражением мускариновых рецепторов М2- и М3-подгруппы. Большинство известных препаратов являются производными атропина и оказывают общее М-холиноблокирующее действие. Применение парентеральных форм в случае ГАМП безопасно и, как правило, не проводится. Таким образом, возможность избирательного влияния на селективные М2- и М3-рецепторы является одним из главных принципов терапии ГАМП.

Появление толтеролина дало возможность проводить избирательное блокирование мускариновых рецепторов мочевого пузыря и в большинстве случаев снизить гиперактивность нестабильного детрузора.

Фармакологический эффект от детрузитола наступает уже через 1 час после приема. Оптимальной оказалась доза 2 мг 2 раза в день.

Достаточно высокий эффект монотерапии и комбинированных схем лечения с толтеродином (детрузитолом) при ГАМП объясняется блокадой сократительной активности мочевого пузыря (так называемая инфравезикальная баростабилизация). Последняя заключается в нормализации частоты актов и каче-

ства мочеиспускания, оказывает трофическое действие на структуры пузыря.

Положительный эффект от месячной терапии толтероидом был получен в 41,2% случаев, удовлетворительный – в половине случаев, а отсутствие эффекта отмечено у 5,9% больных (В.Р. Пепенин, 2005).

Противопоказаниями к приему толтероидина являются задержка мочеиспускания, неподдающаяся лечению закрытоугольная форма глаукомы, миастения gravis, язвенный колит, мегаколон, установленная гиперчувствительность к толтероиду или другим веществам, входящим в его состав.

В лечении ГАМП применяют также препарат троспия хлорид. Являясь четвертичным амином, троспия хлорид демонстрирует высокий уровень безопасности: не проникает через гематоэнцефалический барьер, не образует активных метаболитов, что уменьшает риск развития побочных эффектов. До 80% препарата выделяется с мочой в неизменном виде путем активной тубулярной секреции. Высокое содержание неизменного активного вещества в моче определяет возможность дополнительного местного воздействия препарата на детрузор. Кроме того, препарат способен блокировать эфферентную передачу на уровне ганглиев, что в свою очередь обеспечивает дополнительное терапевтическое действие.

При лечении троспия хлоридом может отмечаться клиническое уменьшение некоторых симптомов в течение первой недели лечения, при этом отмечается практически немедленное уменьшение большинства симптомов, в том числе количества эпизодов императивного недержания мочи. Эффект троспия у разных пациентов может отличаться,

при этом у некоторых больных достаточно быстро может наступить значимое улучшение, а у других – потребоваться несколько недель приема препарата для достижения индивидуального порога значимого уменьшения симптомов. Важно продолжать терапию в течение нескольких недель для достижения максимальной клинической эффективности. Поскольку троспий хорошо переносится и частота развития побочных явлений низкая, следует ожидать, что терапию можно проводить длительно. Эффективность лечения М-холиноблокатором показана как по субъективному показателю – шкале симптомов ГАМП, так и по объективным признакам – снижению поллакиурии и увеличению среднего объема мочеиспускания.

Отмечены положительные результаты при применении толтероидина в сочетании с альфа-адреноблокаторами у пациентов с ДГПЖ 1-й стадии и гиперактивностью детрузора. Уменьшение уретрального давления и инфравезикальной обструкции, а также улучшение кровотока мочевого пузыря и уретры под действием альфа-адреноблокаторов способствуют исчезновению симптомов ГАМП. Учитывая роль нарушения кровоснабжения нижних мочевых путей в развитии императивных расстройств мочеиспускания, для лечения ГАМП целесообразно использовать также препараты, улучшающие кровоток, такие как трентал, кавинтон, троксевазин, диосмин и т.п. (Ю.Г. Аляев и соавт., 2005).

Предпочтительнее использование лекарственных препаратов с более быстрым развитием значимого эффекта.

В последнее время для лечения ГАМП широко используют солифенацин (везикар). Каждая таблетка везикара 5 и 10 мг со-

держит 5 или 10 мг солифенацина сукцината. Применяют по 5 мг один раз в день внутрь, запивая жидкостью, независимо от времени приема пищи. При необходимости доза может быть увеличена до 10 мг один раз в день.

Противопоказания: задержка мочеиспускания, тяжелые желудочно-кишечные заболевания, миастения gravis, закрытоугольная глаукома, повышенная чувствительность к компонентам препарата, тяжелая почечная недостаточность.

Побочное действие: везикар может вызывать побочные эффекты, связанные с антихолинэргическим действием солифенацина, чаще слабой или умеренной выраженности. Частота этих нежелательных эффектов зависит от дозы. Наиболее часто отмечаемый побочный эффект везикара – сухость во рту.

Везикар эффективен при всех симптомах ГАМП. После 12-недельного лечения число эпизодов ноктурии уменьшилось на 30%.

Долгосрочное исследование показывает, что 60% пациентов не отмечали эпизодов недержания в течение одного года. После лечения везикаром по сравнению с толтероидом число больных, которые отмечали прекращение эпизодов недержания, было на 10% больше. Везикар эффективнее, чем толтероидин замедленного высвобождения, уменьшает число эпизодов ургентного недержания. Везикар удобен в применении: простой однократный прием в сутки.

Хирургическое лечение ГАМП используется крайне редко. К таким методикам относятся миэктомия, аугментация, денервация.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в газете «Новости медицины и фармации»

Редкие заболевания в практике «взрослого» нефролога: наследственный нефрит (синдром Альпорта), болезнь тонкой базальной мембраны, олигомеганефрония



Каюков И.Г.¹, Есаян А.М.¹, Смирнов А.В.², Сиповский В.Г.³, Кучер А.Г.²
Кафедры ¹нефрологии и диализа, ²пропедевтики внутренних болезней
³Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург

В настоящее время во «взрослой» нефрологии складывается довольно интересная ситуация. Врачи этой специальности все чаще сталкиваются со случаями заболеваний (обычно имеющих генетическую или врожденную природу), которые до последнего времени в основном были прерогативой педиатров, да и в их практике наблюдались довольно редко. Это связано со многими факторами. Во-первых, улучшилось качество лечения, что позволяет педиатрам-нефрологам «дотягивать» своих пациентов до возраста, в котором они переходят под наблюдение «взрослых» специалистов. Во-вторых, значительно расширились диагностические возможности, что позволяет выявлять такие варианты патологии, которые раньше либо просматривались, либо наблюдались под масками более распространенных заболеваний. В-третьих, значительно вырос общий теоретический уровень современной нефрологии. Есть основания полагать и то, что образованность большинства «взрослых» нефрологов также существенно возросла, что дает им возможность более детально «присматриваться» к многим не вполне стандартным ситуациям. Наконец, в-четвертых, не исключено, что в силу не вполне понятных причин ряд наследственных и врожденных заболеваний, действительно, начинает манифестировать в более старшем возрасте.

Так или иначе, требования к «взрослым» нефрологам, в плане всего сказанного выше, меняются. От них требуется намного больший объем знаний и умение прилагать эти знания к не всегда привычным для них клиническим ситуациям. В то же время информация по затронутым вопросам, ориентированная именно на «взрослых» специалистов, крайне ограничена. В данной связи, опираясь, прежде всего, на собственный многолетний опыт преподавания на кафедре нефрологии

и диализа факультета последипломного обучения, мы решили подготовить серию небольших методических пособий по современным подходам к диагностике и лечению ряда сравнительно редко встречающихся в практике состояний и заболеваний почек с которыми, тем не менее, может столкнуться врач-нефролог.

Данное пособие является первым в этой серии и мы надеемся, что оно окажется полезным не только практикующим специалистам-нефрологам, но и студентам

старших курсов, врачам-интернам и клиническим ординаторам терапевтических специальностей.

Наследственный нефрит (синдром Альпорта)

Определение и терминология. Синдром Альпорта – генетически гетерогенное, наследственное (чаще сцепленное с X-хромосомой) заболевание, характеризующееся ультраструктурными изменениями гломерулярной базальной мембраны (ГБМ), клинически проявляюще-

еся нефритическим синдромом с гематурией и нередко ассоциирующееся с сенсоневральной глухотой и поражениями органа зрения. В настоящее время нет полного согласия в том, считать ли синдром Альпорта одним из вариантов наследственного нефрита или расценивать эти термины как синонимы. Авторы данного сообщения при дальнейшем изложении материала будут придерживаться второй точки зрения.

История. Первое описание семьи, в которой наблюдались случаи гематурии в нескольких поколениях принадлежит L. Guthrie (1902). A. Hurst, продолжая наблюдение за этой семьей, проследил развитие у некоторых ее членов уремии (1923). В 1927 г. A. Alport отметил, что у нескольких родственников той же семьи имеется тугоухость, а уремия развивается раньше у мужчин, чем у женщин [1].

Распространенность. Частота синдрома Альпорта в США составляет от 1:5000 до 1:10000, в России – 17:100000 детской популяции. Синдром Альпорта является причиной терминальной почечной недостаточности (ТПН) у 2,5% детей и 0,3% взрослых (0,3 – 2,3% среди всех пациентов с ТПН в Европе, Индии или Соединенных Штатах) [2-4].

Этиология и патогенез. В основе заболевания чаще лежит генетический дефект, приводящий к патологии коллагена IV типа, входящего в состав ГБМ. Возможна также и патология генов, кодирующих некоторые другие белки, например, тяжелую цепь ПА немышечного миозина (синдромы Эпштейна и Фечтнер – см. ниже).

В состав коллагена IV типа может входить шесть альфа цепей (альфа-1 - альфа-6) и каждая молекула коллагена состоит из трех таких цепей. В гломерулярных базальных мембранах (ГБМ) взрослого человека в основном находится $\alpha_3\alpha_4\alpha_5$ -тример коллагена типа IV. Соединяясь между собой C-терминальными концами, $\alpha_3\alpha_4\alpha_5$ -тримеры образуют пары,

каждая из которых, в свою очередь, связывается с тремя аналогичными в области N-терминали. В конечном итоге образуется своеобразная сеть, во многом определяющая свойства ГБМ. Эта же изоформа четвертого типа коллагена имеется в базальных мембранах дистальных канальцев и собирательных трубок, альвеолярных базальных мембранах и специфических мембранах глаза и улитки. Интересно, что в эмбриональном периоде в ГБМ и всех остальных базальных мембранах нефрона преобладают $\alpha_1\alpha_1\alpha_2$ - $\alpha_1\alpha_1\alpha_2$ коллагеновые сети, которые после рождения в ГБМ постепенно замещаются $\alpha_3\alpha_4\alpha_5$ - $\alpha_3\alpha_4\alpha_5$ сетями. $\alpha_1\alpha_1\alpha_2$ - $\alpha_5\alpha_5\alpha_6$ -сети находятся также в капсуле Боумена (но не ГБМ), базальных мембранах собирательных трубок, эпидермиса и гладких мышц.

Шесть генов коллагена типа IV расположены попарно, встречено по отношению к направлению считывания на трех хромосомах. Гены COL4A1 COL4A2 расположены на 13-й хромосоме. Гены COL4A3 и COL4A4 на 2-й хромосоме. Гены COL4A5 и COL4A6 на длинном плече X-хромосомы (локус Xq21.3). Синдром Альпорта, сцепленный с X-хромосомой – ассоциирован с мутацией COL4A5 локуса. Синдром Альпорта с аутомно-рецессивным или аутомно-доминантным типами наследования – ассоциирован с мутациями COL4A3 и COL4A4 локусов, расположенных на 2-й хромосоме (табл. 1).

Классификация [5].

Тип I – доминантно наследуемый ювенильный тип нефрита с потерей слуха, при котором больные мужчины не могут иметь потомства. Анализ родословных не информативен для разграничения наследования сцепленного с X-хромосомой от аутомно-доминантного наследования. Тип I является временной категорией и нуждается в пересмотре, потому что заместительная почечная терапия может восстанавливать репродуктивную функцию, а новые

генетические методы могут выявлять хромосомные локализации дефектных генов.

Тип II ювенильный тип нефрита с потерей слуха и доминантным, сцепленным с X-хромосомой наследованием (вызван мутацией гена COL4A5 альфа-5 цепи базальной мембраны типа IV коллагена).

Тип III «взрослый» тип нефрита с потерей слуха и доминантным, сцепленным с X-хромосомой наследованием (вызван мутацией гена COL4A5).

Тип IV «взрослый» тип нефрита с доминантным, сцепленным с X-хромосомой наследованием (вызван мутацией гена COL4A5). До распространения гемодиализа и трансплантации почек считалось, что в пораженных семьях не наблюдаются выраженные нарушения слуха, однако в настоящее время стало известно, что они появляются либо вскоре после начала либо в течение десяти лет проведения заместительной почечной терапии.

Тип V аутомно-доминантный нефрит с нарушениями слуха и тромбоцитопатией (синдром Эпштейна). Это заболевание было описано в 12 семьях и 4 спорадических случаях, передача дефекта происходит от мужчины к мужчине. Природа генетического дефекта до последнего времени не была известна. Сейчас ее связывают с патологией гена MYH9, кодирующего, тяжелую цепь ПА немышечного миозина [6] (см. табл. 1).

Тип VI – ювенильный тип нефрита с потерей слуха и аутомно-доминантным наследованием (вызывается, по крайней мере в части случаев, мутацией в генах COL4A3 и COL4A4 альфа-3 и альфа-4 цепей коллагена базальной мембраны IV типа, но не исключается повреждение других генов).

Ювенильным типом нефрита считается его выявление в возрасте менее 31 года.

Существуют другие промежуточные типы синдрома Альпорта, которые не могут быть классифицированы на типы I-VI по представленной выше схеме.

Таблица 1. Основные генетические варианты синдрома Альпорта [1]

Название	Код OMIM*	Геномный локус	Генетический дефект
Синдром Альпорта, сцепленный с X-хромосомой	301050	Xq22.3	COL4A5 (303630)
Синдром Альпорта с диффузным лейомиоматозом	308940	Xq22.3	COL4A5 (303630), COL4A6 (303631)
Синдром Альпорта с макротромбоцитопенией (синдром Эпштейна)	153650	22q11.2	MYH9 (160775)
Синдром Альпорта с макротромбоцитопенией и лейкоцитарными включениями (синдром Фечтнер)	153640	22q11.2	MYH9 (160775)
Аутосомнодоминантный синдром Альпорта	104200	2q35q37 (?)	COL4A3 (120070) COL4A4 (120131)
Аутосомнорецессивный синдром Альпорта	203780	2q36q37	COL4A3 (120070) COL4A4 (120131)
Синдром Альпорта с отставанием умственного развития, дисморфией лица и эллиптоцитозом	300195	Xq22.3	COL4A5 (303630) FACL4 (300157)**

*OMIM – Online Mendelian Inheretence in Man; ** FACL4 (300157) – ген, кодирующий длинную цепь ацил-Со-Асинтетазы

В частности, синдром Альпорта, ассоциированный с лейомиоматозом, и другие состояния, вызванные значительной делецией, объединяющей лежащие рядом на X-хромосоме гены COL4A5 и COL4A6, и, возможно, другие гены, приводя к развитию «синдрома соприкасающихся генов» («contiguous gene syndrome») [3] (см. табл. 1).

Так или иначе, в настоящее время описан ряд генетических вариантов синдрома Альпорта (табл. 1).

Морфология. При световой микроскопии изменения неспецифичны. У маленьких детей (<5 лет) биоптаты могут выглядеть нормальными или близкими к норме (возможно выявление недоразвитых клубочков, расположенных поверхностно и/или пенистых клеток в интерстиции).

В более старшем возрасте – мезангиальная пролиферация, утолщение и расслоение базальных мембран, сегментарный и глобальный склероз клубочков, тубулярная атрофия, интерстициальный фиброз, локальные утолщения базальных мембран канальцев, наличие пенистых клеток в интерстиции.

По мере прогрессирования формируется картина фокально-

сегментарного или глобального гломерулосклероза с наличием гиалиноза, особенно при нефротическом уровне протеинурии

Иммунофлюоресцентное исследование, как правило, негативно. Изредка выявляются отложения C3 и IgM – различной локализации. У незначительной части больных обнаруживают антитела к базальным мембранам капилляров клубочка.

Использование антисывороток к субъединицам коллагена IV типа выявляет сохранность альфа-1 цепи и отсутствие альфа-5 и альфа-3 цепей в гломерулярных базальных мембранах больных мужчин с X-хромосомосцепленным нефритом. У пациентов с аутосомно-рецессивными формами болезни Альпорта обычно отсутствуют альфа-3 цепи в ГБМ, но сохраняется иммунореактивность альфа-5 цепей в капсуле Боумена, собирательных трубках и коже.

Электронная микроскопия. В начальных стадиях заболевания может выявляться только утончение ГБМ, практически не отличающееся от изменений при болезни тонких базальных мембран (см. ниже).

В более поздних стадиях характерными считаются утолщения, утончения, слоистость, расщепле-

ние ГБМ. Однако и эти изменения недостаточно специфичны и могут встречаться у людей с отсутствием семейной истории нефрита. В таких случаях можно предполагать наличие носительства дефектного гена у родителей или появление новой мутации.

Эндотелий ГК обычно интактен. Может наблюдаться слияние ножковых отростков подоцитов в области повреждений ГБМ. Мезангий обычно не изменен на ранних стадиях, но по мере прогрессирования заболевания может выявляться его расширение и интерпозиция в стенки капилляров, а также пролиферация мезангиальных клеток.

Клиника. Заболевание обычно проявляется в детском возрасте или у молодых людей. Характерна стойкая микрогематурия с эпизодами макрогематурии (часто появляются на фоне физических нагрузок или ОРВИ). На фоне эпизодов макрогематурии могут возникать боли в животе.

Протеинурия, обычно умеренная вначале, прогрессирует с возрастом. Возможно развитие нефротического синдрома.

Гипертензия, как правило, выявляется в поздних стадиях заболевания.

У мужчин почечная недоста-

точность обычно прогрессирует медленно и достигает терминальной в возрасте 16-35 лет. Описаны случаи очень медленного прогрессирования с достижением терминальной почечной недостаточности (ТПН) в возрасте 45-65 лет.

Заболевание проявляется только у части женщин, в том числе у некоторых носительниц дефектного гена при X-сцепленном синдроме Альпорта, обычно протекает легче чем у мужчин, но и у них возможно развитие ТПН [7] (см. *болезнь тонкой базальной мембраны*).

Частота выявления нейросенсорной глухоты составляет 30-50%. Нарушения слуха всегда сопровождаются патологией почек. Тяжесть нарушений слуха варьируема (от изменений только на аудиограмме до полной глухоты). Явных нарушений вестибулярного аппарата обычно нет.

Патология органа зрения является в 15-30%. Наиболее характерное нарушение – передний лентиконус (выпячивание центральной части хрусталика в переднюю капсулу).

Могут наблюдаться также:

- кератоконус
- сферофакция
- пигментный ретинит
- миопия
- катаракта
- амавроз и др.

Диагностика.

Необходимо наличие трех из следующих пяти признаков:

- семейный анамнез гематурии или летального исхода от ХПН в семье;
- гематурия и (или) протеинурия в семье;
- специфические изменения БМ гломерулярных капилляров при электронной микроскопии;
- снижение слуха по данным аудиографии;
- врожденная патология зрения.

Генетический скрининг синдрома Альпорта затруднен из-за наличия большого числа мутаций и отсутствия «горячих точек»

Таблица 2. Показания/противопоказания к донорству почечного трансплантата при X-сцепленном синдроме Альпорта [8]

Пол потенциального донора	Гематурия	Повышен ли риск прогрессирования у донора?
Мужской	Есть	Да (абсолютное противопоказание к донорству)
Мужской	Нет	Нет (нет противопоказаний для донорства)
Женский	Есть	Да (относительные противопоказания для донорства)*
Женский	Нет**	Нет (нет противопоказаний для донорства)

* Почка может быть получена от женщин в возрасте 45-60 лет при отсутствии других живых доноров. В качестве доноров могут рассматриваться только женщины с изолированной микрогематурией, нормальной функцией почек, отсутствием протеинурии и нарушений слуха. Желательно выполнение нефробиопсии перед забором почки. Наличие отчетливой морфологической картины синдрома Альпорта является противопоказанием для донорства.
**57% женщин-гетерозигот являются асимптоматическими

(«hot spot» – участков генома наиболее подверженных изменениям) [3]. Дифференциальный диагноз – см. *болезнь тонких базальных мембран*.

Лечение синдрома Альпорта не разработано. Целесообразными считаются мероприятия по ренопротекции (малобелковая диета, ингибиторы АПФ, блокаторы АТ1-рецепторов ангиотензина II, коррекция артериальной гипертензии), хотя доказательств эффективности такого лечения нет. При достижении ТПН необходима заместительная почечная терапия (гемодиализ, трансплантация почки).

Однако при проведении трансплантации почек пациентам с синдромом Альпорта возникают две проблемы, специфические для данного состояния. Первая связана с пересадкой почки от живых родственных доноров, многие из которых, как следует из генетической природы заболевания, сами им страдают или, по крайней мере, являются носителями дефектного гена. Очевидно, что в такой ситуации удаление почки может оказаться существенным фактором риска, ускоряющим прогрессирование ХБП у донора. Поэтому при отборе родственных доноров

необходимо их тщательное нефрологическое обследование и взвешенный подход к окончательному решению.

В настоящее время считают, что при X-сцепленном синдроме Альпорта существуют следующие показания/противопоказания к донорству почки [8] (табл. 2).

При аутосомно-рецессивном синдроме Альпорта в качестве доноров могут рассматриваться асимптоматические носители дефектных генов COL4A3 и COL4A4, а также представители, имеющие клинко-морфологическую картину болезни тонких базальных мембран при отсутствии артериальной гипертензии и протеинурии.

При аутосомно-доминантном синдроме Альпорта противопоказана трансплантация от родственников, имеющих гематурию.

Второй важной проблемой является то, что у больных с синдромом Альпорта после трансплантации в 3-5% случаев развивается гломерулонефрит с антителами к базальной мембране, что в 90% случаев ведет к потере трансплантата. Это возможно потому, что в здоровой почке имеются альфа-3 - альфа-5 цепи коллагена типа IV, одна из которых может отсутствовать при соответствующем

генетическом варианте синдрома Альпорта. Поэтому организм начинает воспринимать такую цепь как чужеродный антиген, на который вырабатываются антитела [3, 4, 8]. Такая ситуация несколько напоминает синдром Гудпасчера, при котором отмечается патология альфа-3 цепи.

Анти-ГБМ нефрит после трансплантации чаще развивается у мужчин с X-сцепленным синдромом Альпорта, хотя может встречаться и при других вариантах заболевания.

Относительно низкий риск развития Анти-ГБМ нефрита имеет место у:

- женщин с X-сцепленным синдромом Альпорта
- пациентов, у которых сохраняется хотя бы частичная экспрессия $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ -тримеров коллагена типа IV в ГБМ
- мужчин с X-сцепленным вариантом синдрома Альпорта, у которых отсутствуют нарушения слуха, а ТПН развивается в возрасте старше 40 лет.

В эксперименте сейчас изучается возможность использования клеточных методов терапии (пересадка стволовых клеток), статинов, ингибиторов металлопротеиназ и блокады хемокин-1 рецепторов [4].

Болезнь тонкой базальной мембраны (БТБМ; «доброкачественная семейная гематурия»)

Определение. БТБМ рассматривается как состояние, характеризующееся утончением ГБМ при электронной микроскопии, клинически проявляющееся изолированной гематурией, часто наблюдающейся у членов одной семьи, при отсутствии экстраренальных проявлений.

История. БТБМ была впервые описана примерно 80 лет назад как «курабельная форма геморагического нефрита». В дальнейшем было представлено много наблюдений врожденной гематурии

с хорошим прогнозом под разными названиями. Связь рецидивирующей доброкачественной гематурии с истончением ГБМ впервые была показана в 1973 г. при электронно-микроскопическом исследовании нефробиоптатов [9].

Этиопатогенез. Генетические исследования свидетельствуют о том, что БТБМ является генетически гетерогенным заболеванием, которое чаще наследуется по аутосомно-доминантному типу, который редко наблюдается при синдроме Альпорта.

По крайней мере, в части случаев (40%) БТБМ может быть связана с мутациями COL4A3/COL4A4 генов, что позволяет включить ее в группу заболеваний коллагена типа IV. При этом, в отличие от синдрома Альпорта, в базальных мембранах гломерулярных капилляров, несмотря на их утончение, иммуногистохимически выявляется наличие всех присутствующих там обычно альфа-цепей коллагена типа IV, в том числе альфа-3 и альфа-5 [4, 9].

Многие специалисты считают, что абсолютно четкой грани между синдромом Альпорта и болезнью тонких мембран в настоящее время провести нельзя. В принципе не очень понятно уже то, почему мутации того же самого гена, например COL4A3, в одних случаях приводят к развитию картины БТБМ, в других – аутосомных вариантов синдрома Альпорта. Во всяком случае попытки найти связь между конкретным типом мутации соответствующего гена и фенотипом пока закончились не слишком удачно. Точка зрения об отсутствии непреодолимой границы между синдромом Альпорта и БТБМ находит подтверждение и в результатах некоторых других медико-генетических исследований. Например, пациенты с признаками БТБМ могут рассматриваться как гетерозиготы, имеющие дефектные гены COL4A3 или COL4A4 на одной хромосоме 2. В таком смысле они являются носителями поврежденного гена ау-

тосомно-рецессивного варианта синдрома Альпорта. В аналогичной роли могут выступать и женщины, имеющие поврежденный ген COL4A5 и способные передать его своим потомкам мужского пола, у которых в этом случае развивается X-сцепленный синдром Альпорта. При этом у большинства женщин-носителей выявляется микрогематурия (95%), истончение базальных мембран, а примерно у 30% может формироваться клиничко-морфологическая картина синдрома Альпорта с прогрессирующим снижением функции почек. Появление последнего связывают с феноменом частичной инактивации нормальной X-хромосомы, который также имеет место у женщин с развитием клинической картины болезни Фабри [7] – см. ниже. В таких ситуациях в одних клетках может «работать» нормальный ген, в других – поврежденный. Это, например, приводит к появлению картины «мозаичной» экспрессии соответствующих альфа-цепей коллагена типа IV при иммуногистохимическом исследовании. Наконец, интересны наблюдения за членами семей, в которых наблюдается аутосомно-доминантный синдром Альпорта. Данные пациенты являются гетерозиготами в отношении COL4A3/COL4A4-мутаций и, казалось бы, заболевание должно развиваться у всех носителей этого дефекта. Тем не менее, было обнаружено, что у части представителей таких семей действительно формируется клиничко-морфологическая картина аутосомно-доминантного синдрома Альпорта, который обычно характеризуется тяжелым течением, тогда как у других клинические и морфологические проявления скорее соотносятся с БТБМ [4].

В связи с приведенными выше сведениями предлагают выделять «истинную» БТБМ (некоторые виды мутаций COL4A3/COL4A4) и случаи синдрома Альпорта, имитирующие БТБМ (женщины – носители дефектного гена при X-сцепленном синдроме Альпорт-

та, мужчины и женщины с ауто-сомными формами этого заболевания). Теоретические основы такого разделения, по-видимому, не вполне обоснованы, хотя в настоящее время оно может принести определенную практическую пользу, хотя бы в плане формулировки диагноза (см. *диагноз и дифференциальный диагноз*). На практике при длительном наблюдении диагноз БТБМ иногда приходится пересматривать в пользу диагноза синдрома Альпорта.

Распространенность. БТБМ, по-видимому, не очень редкое заболевание, поскольку ее признаки при электронно-микроскопическом исследовании биоптата могут выявляться в 0,8-11% случаев у пациентов с изолированной гематурией. Так как далеко не все нефробиоптаты подвергаются электронно-микроскопическому анализу, есть все основания полагать, что истинная частота БТБМ сильно недооценена. По некоторым оценкам распространенность БТБМ в популяции может достигать 1% и даже 10% (!) [4,9].

Клиника. У пациентов обычно наблюдается изолированная микрогематурия, которая может выявляться в разном возрасте – от младенческого до старческого. Это заболевание, по-видимому, чаще встречается у женщин, чем у мужчин, хотя и не все исследования подтверждают такую тенденцию. При анализе родословных оказывается, что примерно в двух третях случаев гематурия может быть обнаружена, по крайней мере, у одного из родственников. У оставшейся трети можно предполагать развитие мутации *de novo* или отсутствие пенетрантности дефектного гена у других членов семьи [9].

Изредка могут наблюдаться эпизоды макрогематурии, чаще связанные с респираторными инфекциями или физическим перенапряжением.

Протеинурия или отсутствует или минимальна (<0,5 г/сут). Причем она чаще встречается у взрослых пациентов, чем у детей.

Несмотря на то что отсутствие экстраренальных проявлений является одним из условий выделения БТМ, при длительном наблюдении у 30-35% пациентов с данной патологией может выявляться артериальная гипертензия. Не исключено, однако, что в таких случаях она имеет эссенциальную природу.

Течение заболевания, как правило, благоприятное, хотя иногда может наблюдаться медленное снижение функции почек.

Морфология. При световой микроскопии почки обычно выглядят интактными (иногда выявляются эритроцитарные цилиндры в просвете канальцев). Иммунофлюоресценция – негативна. Электронная микроскопия выявляет утончение ГБМ <200 нм. При толщине ГБМ >200<250 нм результаты считаются сомнительными.

Диагноз и дифференциальный диагноз. При диагностике синдрома Альпорта и БТБМ следует прежде всего учитывать семейный анамнез. Для выявления латентных форм полезно хотя бы элементарное нефрологическое обследование родственников (микрогематурия, протеинурия, состояние функции почек). Нельзя забывать о том, что могут наблюдаться и спорадические случаи данных заболеваний, что, как уже указывалось выше, может быть связано как с отсутствием пенетрантности поврежденного гена, так и с развитием новой мутации.

Необходимы консультации офтальмолога и оториноларинголога, выполнение аудиограммы.

В более широком дифференциально-диагностическом плане синдром Альпорта и БТБМ обычно приходится отличать от других вариантов клубочковых гематурий: IgA нефропатии, постинфекционного гломерулонефрита, мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита и волчаночного нефрита. Такая диагностика проводится на основе результатов современных клинико-иммунологических и морфологи-

ческих методов исследования с обязательным иммунофлюоресцентным или иммуногистохимическим исследованием нефробиоптатов. При использовании этого подхода выявление описанных выше причин гломерулярных гематурий обычно особых трудностей не представляет.

В настоящее время наиболее доступным методом, позволяющим не только отличить синдром Альпорта и БТБМ от другой гломерулярной патологии, но и более-менее надежно дифференцировать эти состояния между собой, остается электронно-микроскопическое исследование нефробиоптатов. Проблемы возникают на ранних стадиях синдрома Альпорта, когда по электронно-микроскопической картине он не отличим от БТБМ. В таких случаях может помочь иммуногистохимическое исследование нефробиоптатов для выявления альфа-3, альфа-4 и альфа-5 цепей коллагена типа IV, желательнее не только в ГБМ, но и в базальных мембранах канальцев и капсуле Боумена. При диагностике X-сцепленных вариантов синдрома Альпорта дополнительную информацию может дать иммуногистохимическое исследование биоптатов кожи (отсутствие экспрессии альфа-5 цепи коллагена типа IV).

Молекулярно-генетический анализ скорее может подтвердить наличие синдрома Альпорта или БТБМ, чем отдифференцировать их.

К сожалению, как иммуногистохимические, так и молекулярно-генетические методы сейчас еще крайне малодоступны.

Еще одним вопросом является дифференциальная диагностика «истинной» БТБМ и вариантов синдрома Альпорта, протекающего под маской доброкачественной семейной гематурии. В настоящее время на практике на наш взгляд можно руководствоваться следующими подходами к дифференциальной диагностике синдрома Альпорта и БТБМ в сомнительных случаях у взрослых (табл. 3).

Проблемы, возникающие при диагностике синдрома Альпорта и БТБМ, иллюстрирует следующее собственное наблюдение.

Пациент С., 1987 г.р., находился в клинике с 08.01.2004 по 06.02.2004.

Жалобы при поступлении: эпизодические головокружения, чаще в вечернее время, без четкой связи с физической нагрузкой. Эпизодические подъемы АД до 150 мм/рт.ст., субъективно переносимые удовлетворительно. **Анамнез заболевания:** с возраста 1 год отмечается микрогематурия (1-6 в п/зр). С 14 лет нарастающие гематурии до 40-50 эритроцитов в п/зр. Гематурия регистрировалась у матери пациента, а также его родных сестры и брата. Нарушений со стороны органов зрения и слуха ни у кого из родственников не регистрировались. Родной брат пациента (1984 г.р.) ранее обследовался в нефрологической клинике Санкт-Петербургского государственного медицинского университета в 2002-м году. Проводилась нефробиопсия и выставлялся диагноз «болезнь тонких мембран с мезангиальной пролиферацией».

Данные физикального обследования: без особенностей.

Результаты лабораторных исследований. Показатели клинического анализа крови и общего анализа мочи представлены в табл. 4 и 5.

Биохимические показатели в сыворотке крови и характеристики функционального состояния почек у пациента не отклонялись от нормы (табл. 6). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD составила 97,4 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела.

Нефробиопсия

Световая микроскопия. В срезах мозговой и корковой слой с числом клубочков до 22. Клубочки средних размеров с тонкими развернутыми петлями. В отдельных клубочках наблюдается незначительная очаговая пролиферация клеток мезангия и увеличение мезангиального матрикса. Базальные мембраны капилляров клубочков тонкие. Фуксинофильные отложения только в мезангии. Дистрофия эпителия канальцев незначительная, зернистая. В просветах канальцев встречаются свежие эри-

Таблица 3. Дифференциальная диагностика сомнительных случаев* синдрома Альпорта и БТБМ у взрослых

Семейный анамнез	Диагноз
Нет	БТБМ
Случаи гематурии в семье без признаков прогрессирования почечной недостаточности, выраженной протеинурии, нарушений слуха и повреждений глаз	БТБМ
Случаи гематурии/протеинурии, почечной недостаточности, нарушений слуха и повреждений глаз в семье	Синдром Альпорта (аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный, сцепленный с X-хромосомой)

*Клиническая картина представлена изолированной микрогематурией, а при электронно-микроскопическом исследовании нефробиоптата выявляется только истончение ГБМ.

Таблица 4. Показатели клинического анализа крови больного С

Показатели	09.01.04	04.02.04
Гемоглобин, г/л	150	152
Эритроциты, x10 ¹² /л	4,6	4,6
Тромбоциты, x10 ⁹ /л	322	248
Лейкоциты, x10 ⁹ /л	6,2	8,0
СОЭ, мм/ч	2	6

Таблица 5. Показатели общего анализа мочи больного С

Показатели	09.01.04	13.01.04	19.01.04
Белок, г/л	0,3	0,2	Нет
Лейкоциты, п/зр.	Единичные	01	1
Эритроциты, п/зр.	Единичные	3-4	10-15, измененные
Цилиндры гиалиновые, п/зр.	Нет	Единичные	Нет

Таблица 6. Биохимические показатели и характеристики состояния функции почек у пациента С

Показатели	Значения
Концентрация креатинина в сыворотке крови, ммоль/л	0,09
Концентрация мочевины в сыворотке крови, ммоль/л	4,8
Концентрация калия в сыворотке крови, ммоль/л	4,9
Концентрация натрия в сыворотке крови, ммоль/л	142,0
Концентрация общего кальция в сыворотке крови, ммоль/л	2,55
Клиренс креатинина, мл/мин/1,73 м ²	106,02
Суточная протеинурия, г/сут	Следы
Суточный диурез, л	1,90

троциты. Строма тонкая, наблюдается только периваскулярный склероз. Сосуды не изменены. Реакция с конго-рот (-).

Иммунофлуоресцентное ис-

следование. В клубочках и тубулоинтерстициальной системе почки отложений иммуноглобулинов и компонентов компонента не обнаружено.

Электронная микроскопия. Базальные мембраны гломерулярных капилляров тонкие, с ровными контурами. Электронно-плотных депозитов в мембранах не выявлено (рис. 1).

Заключение. Болезнь тонких мембран с незначительной мезангиальной пролиферацией.

Диагноз

Болезнь тонких базальных мембран с мезангиальной пролиферацией. Сохранная функция почек.

В данном случае у пациента и его ближайших родственников по мужской и женской линии отмечено наличие гематурии, у родного брата при электронно-микроскопическом исследовании нефробиоптата обнаружено утончение ГБМ. Тем не менее, ни у кого из них не зарегистрировано выраженной протеинурии, случаев развития почечной недостаточности, патологии органов слуха и зрения. Поэтому, несмотря на выявление незначительной пролиферации мезангиоцитов, которая является весьма неспецифическим признаком почечных повреждений, были все основания остановиться на диагнозе БТБМ. Существенно, что гематурия имеется у матери больного, у его родных брата и сестры. В этом случае, скорее всего можно предполагать наличие мутации COL4A3 или COL4A4 у матери (спорадической или полученной от ее родителей – к сожалению, сведений об этом поколении данной семьи получить не удалось), которую она по аутосомно-доминантному пути, наиболее характерному для БТБМ, передала всем своим детям. Альтернативой может быть носительство дефектного гена при аутосомно-рецессивном синдроме Альпорта у всех четырех членов семьи. Однако, маловероятно, что поврежденный ген от матери перешел всем ее детям. В силу последнего обстоятельства можно отвергнуть (хотя, в принципе, нельзя полностью исключить) вариант синдрома Альпорта, сцепленный с X-хромосомой. Тем более, что в таком случае следовало бы ожидать более тяжелых клинических проявлений заболевания, по крайней мере, у представителей данной семьи мужского пола.

Олигомеганефрония (олигонефрическая дисплазия, олигонефрическая гипоплазия)

История, определение, этиопатогенез. Олигомеганефрония впервые описана в



Рисунок 1. Результаты электронно-микроскопического исследования нефробиоптата пациента С

1962 году. Олигомеганефрония является одной из форм истинной гипоплазии почек. Особенностью данного состояния является уменьшение количества нефронов в отличие от простой гипоплазии, при которой число нефронов не изменяется [10-12].

Уменьшение числа нефронов при олигомеганефронии считается врожденным, а не наследственным. Есть предположение, что во многом оно связано с нарушениями питания беременных. Интересно, что не обнаружена связь между олигомеганефронией и доношенностью беременности, что может указывать на формирование этой патологии на достаточно ранних сроках внутриутробного развития. В последние годы, однако, появились сведения, указывающие на генетическую предрасположенность к развитию олигомеганефронии. При этом состоянии обнаружена вероятность мутации, относящейся к PAX2-фактору транскрипции. Другим кандидатным геном является ген гепацитарного нуклеарного фактора 1-бета (HNF1B). Тем не менее, эти данные требуют

дальнейшего подтверждения [13].

Олигомеганефрония – классическая модель гемодинамического механизма прогрессирования хронической болезни почек

Морфология. Почки при этом состоянии, как правило, малы по размерам (масса обеих почек у детей составляет менее 20 г), обычно состоят из одной или нескольких долей. В классических случаях популяция нефронов не превышает 20% от нормы. В то же время клубочки увеличены в диаметре примерно в два раза, по площади в пять раз, а по объему – в двенадцать. Проксимальные каналцы увеличены еще больше. Их длина в четыре раза больше нормальной, а объем может превышать обычный в семнадцать раз. Все это часто сочетается с расширением юкстагломерулярного аппарата, а в канальцах нередко отмечаются небольшие дивертикулы. Эти изменения рассматриваются как попытка компенсации резкого уменьшения массы функционирующих нефро-

нов и в конечном итоге приводят к развитию выраженного гломерулярного склероза, интерстициального фиброза и тубулярной атрофии. В поздних стадиях олигомеганефронию по гистологической картине трудно отличить от гломерулонефрита или пиелонефрита в фазе выраженного склероза. Она также довольно редко сочетается с другими аномалиями мочевыводящих путей [10].

Клиника. В классическом варианте олигомеганефрония, как правило, выявляется у детей уже на первом-втором годах жизни. В этом возрасте она проявляется полиурией, полидипсией, диареей, рвотой, острой дегидратацией. У пациентов выявляется нарушение реабсорбции ионов натрия, снижение клиренса креатинина, метаболический ацидоз со сниженными значениями HCO_3^- и повышенной сывороточной концентрацией Cl^- , умеренной, но неуклонно прогрессирующей протеинурией, при отсутствии или скудных изменениях мочевого осадка. Нарушения функций почек развиваются в течение 10-15 лет и, вероятно, ассоциируются с нарастанием общей массы тела по отношению к массе почек, развитием гломерулярного склероза, атрофии канальцев и интерстициального склероза. Артериальная гипертензия появляется в стадии терминальной почечной недостаточности [10].

Однако в последнее время все чаще первая манифестация олигомеганефронии наблюдается у подростков или молодых взрослых людей [14]. В какой-то мере это соответствует мнению о врожденном, а не наследственном характере данной патологии, хотя и некоторые наследственные заболевания почек (например, синдром Гительмана) тоже, иногда, впервые проявляются во взрослом или даже пожилом возрасте. В случаях поздней манифестации олигомеганефронии, которые можно связать с относительно умеренным уменьшением числа нефронов, по мере нарастания общей массы тела по отношению к дефициту нефронов может проявиться клинико-лабораторная симптоматика.

Приводим собственное наблюдение.

Больной М. 20 лет, студент поступил в клинику 3.02.2004 г. в плановом порядке с жалобами на неопределенный, периодически возникающий дискомфорт в поясничной области.

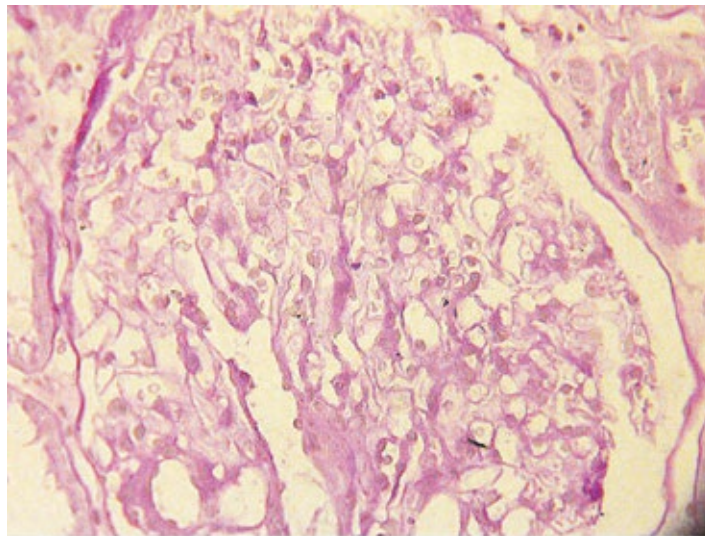


Рисунок 2. Увеличенный в размерах тонкопетлистый клубочек без пролиферации и расширения мезангиального матрикса (PAS-реакция, ув. х 400)

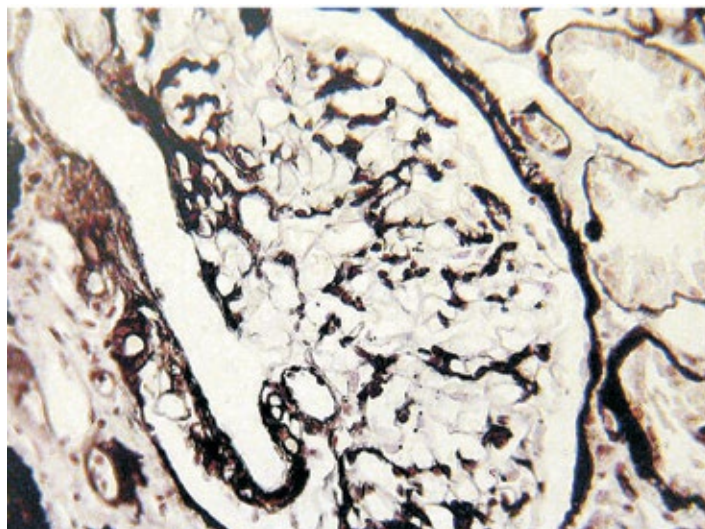


Рисунок 3. Увеличенный клубочек с тонкими базальными мембранами, без расширения мезангиального матрикса и клеточной пролиферации. Умеренный склероз капсулы Шумлянско-Боумана (серебрение по Джонс-Моури, ув. х 400)

Из анамнеза заболевания известно, что в возрасте 14-15 лет при случайной сдаче анализа мочи (профосмотр) выявлена протеинурия (1,0 г/л). Субъективно жалоб не предъявлял. Гипертензии, отеков, дизурических расстройств не было. В 2000 г. при сдаче анализа мочи вновь выявлена протеинурия (более 1,0 г/л), единичные эритроциты в п/з, незначительная лейкоцитурия и цилиндрурия. В том же году обследован стационарно в нефрологическом отделении,

но нефробиопсия не выполнялась. Обнаружена аномалия развития почек: удвоение левой почки при сохранной функции почек. Обсуждался вопрос о наличии хронического гломерулонефрита. Проходил стационарное обследование в 2001 г., и вновь пациент и его родственники отказались от проведения диагностической нефробиопсии. Тогда же выполнена компьютерная томография почек (КТ). Обнаружена КТ-картина диффузных изменений паренхимы обе-

их почек по типу нефросклероза. Данных за объемный процесс не получено. В периодически сдаваемых анализах мочи выявлялась довольно стойкая протеинурия как правило на уровне 1,0 г/сут. В январе 2004 г. в анализах мочи белок 1,1-3,3 г/л, лейкоциты 0-1 в п/з, единичные эритроциты. Уровень суточной протеинурии (СП) составил 3,6 г/сут. В связи с этим был вновь госпитализирован для уточнения диагноза.

Из анамнеза жизни. Родился в г. Элиста. Наследственность не отягощена, вес при рождении 3,100 кг. С 2000 г. проживает в Санкт-Петербурге. Условия жизни в детстве хорошие. В армии не служил. В детстве перенес корь. В 1999 г. оперирован по поводу варикоцеле. Во взрослом возрасте страдал только ОРВИ. Указаний на пищевую или лекарственную аллергию не было. Мать здорова. Об отце или других родственниках сколь-нибудь подробных сведений получить не удалось.

При поступлении состояние удовлетворительное, сознание ясное, нормостеник, рост 187 см, масса тела 73 кг, кожные покровы чистые, суставы не изменены. Со стороны внутренних органов и систем без особенностей.

Анализ сыворотки крови на момент госпитализации: общий белок – 71,0 г/л (альбумин – 56,8%, глобулины – 43,2%: a_1 -2,3%, a_2 -11,3%, b -15,0%, g -14,6%), креатинин – 0,18 ммоль/л, мочевины – 10,0 ммоль/л, мочевая кислота – 0,44 ммоль/л, С-реактивный белок (-), холестерин – 5,4 ммоль/л, глюкоза – 4,3 ммоль/л, билирубин – 9,8 мкмоль/л, АСТ – 0,48, АЛТ – 0,54, Na – 141 ммоль/л, K – 5,0 ммоль/л, Ca (ионизированный) – 1,16 ммоль/л, Fe – 10,0 мкмоль/л.

При экскреторной урографии от 03.01.2001: тени почек расположены обычно. Выведение контраста справа замедлено с 3-й минуты, полостная система левой почки удвоена. Тонус полостных систем снижен. Тонус мочеточников снижен. Размеры почек – справа 10x4,5 см, слева – 11x5 см.

Сонография почек от 07.12.2001: Снижение почечного индекса слева, снижение почечного кровотока слева, удвоение чашечно-лоханочной системы слева.

Проба Зимницкого: ночной диурез – 810 мл, дневной диурез – 1000 мл, относительная плотность мочи 1008-1013.

Общий анализ мочи: 6.02.2004. Цвет – с/ж, реакция кислая, относительная плотность – 1010, белок – 0,74 г/л, L – 0-2 в п/з, Eг – 0-1 в п/з. Общий анализ мочи 10.02.2004. Цвет – с/ж, реакция – кислая, относительная плотность – 1002, белок – 1,0 г/л, L – 0-1 в п/з, Eг – 0-1 в п/з. Общий анализ мочи 13.02.2004. Цвет – с/ж, реакция – кислая, относительная плотность – 1012, белок – 1,04 г/л, L – 0-1 в п/з, Eг – 0-1 в п/з, единичные гиалиновые цилиндры.

Функциональное исследование почек. Концентрации в сыворотке крови: креатинина – 0,18 ммоль/л, мочевины – 10,6 ммоль/л, Клиренс креатинина (Ccr) – 51,1 мл/мин, суточная потеря белка (СПБ) – 2,51 г/сут. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ), оцененная согласно уравнению MDRD₇ – 42,4 – мл/мин.

Таким образом, по результатам функционального обследования почек определялись следующие нарушения: начальная азотемия, снижение СКФ, оцененной как по клиренсу креатинина, так и формуле MDRD₇. Кроме того, имели место уменьшение клиренса Ca (0,47 мл/мин) и закономерное нарастание экскретируемых фракции натрия (EF_{Na}), хлора (EF_{Cl}), неорганического фосфора (EF_P) 1,60; 2,28; 26,96%, соответственно. Отмечалась высокая суточная экскреция аммиака и мочевой кислоты. Подобные изменения соответствуют хронической почечной недостаточности (ХПН) IIА ст. или хронической болезни почек (ХБП) 3 ст.

Нефробиопсия. При световой микроскопии (8 стандартных окрасок) определялся корковый слой с числом клубочков до 11, 2 из них склерозированы полностью. Отмечается двукратное уменьше-

ние числа клубочков на единицу площади. Размер клубочков увеличен в 4 раза. Клубочки тонкопетлистые, без признаков клеточной пролиферации и увеличения мезангиального матрикса. Капсулы клубочков несколько утолщены. Базальные мембраны капилляров клубочков тонкие. Фуксинофильных отложений не определяется. В одном клубочке гиалиноз приводящей артерии. Дистрофия эпителия канальцев умеренная, зернистая. Несколько участков очагового склероза стромы, в зоне склероза много пенистых клеток. Артерии среднего калибра не изменены. Реакция с Конго-Рот отрицательная (рис. 2, 3).

Заключение. По данным световой микроскопии: данных в пользу гломерулонефрита нет, признаки умеренно выраженной олигомеганефронии.

При иммунофлуоресцентном исследовании биоптата (использовались антисыворотки анти Ig, анти IgG, анти IgM, анти IgA, анти C₃, анти C₃) выявлено отсутствие отложений иммуноглобулинов в клубочках и туболоинтерстициальной системе.

Заключение – олигомеганефрония.

Клинический диагноз: олигомеганефрония, удвоение левой почки, изолированный мочевой синдром, ХБП 3 ст., ХПН IIА ст.

Терапия. В настоящее время сводится к ЗПТ при развитии ТПН. При наличии артериальной гипертензии назначается гипотензивная терапия. Поскольку, как указывалось выше, олигомеганефрония является примером практически чистого гемодинамического пути прогрессирования хронической болезни почек можно ожидать определенных результатов от назначения малобелковой диеты, ингибиторов АПФ, и блокаторов АТ1-рецепторов ангиотензина II. К сожалению сведений об эффективности такого лечения при олигомеганефронии в настоящее время нет.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Нефрология»

Офлоксацин в урологической практике



Охриц В.Е., Велиев Е.И.

Кафедра урологии и хирургической андрологии РМАПО, г. Москва

Антибактериальные препараты (АБП) класса фторхинолонов (ФХ), объединенные общим механизмом действия (ингибирование синтеза ключевого фермента бактериальной клетки – ДНК-гиразы), в настоящее время занимают одну из ведущих позиций в химиотерапии бактериальных инфекционных заболеваний. Первый хинолон был получен случайно в процессе очистки противомаларийного препарата хлорохина. Это была налидиксовая кислота, которая более 40 лет применялась для лечения инфекций мочевых путей (ИМП). В последующем введение атома фтора в структуру налидиксовой кислоты положило начало новому классу АБП – ФХ. Дальнейшее совершенствование ФХ привело к появлению в середине 1980-х годов монофторхинолонов (содержащих один атом фтора в молекуле): норфлоксацина, пефлоксацина, офлоксацина и цiproфлоксацина.

Спектр действия ФХ

Все ФХ являются препаратами широкого спектра действия, который включает бактерии (аэробные и анаэробные, грамположительные и грамотрицательные), микобактерии, хламидии, микоплазмы, риккетсии, боррелии, некоторые простейшие.

ФХ характеризуются активностью в отношении преимущественно грамотрицательных бактерий: семейств Enterobacteriaceae (Citrobacter, Enterobacter, Escherichia coli, Klebsiella, Proteus, Providencia, Salmonella, Shigella, Yersinia), Neisseriae, Haemophilus, Moraxella, в отношении которых минимальная подавляющая концентрация (МПК90) ФХ в большинстве случаев составляет <0,5 мг/л (0,02-0,25 мг/л). ФХ проявляют хорошую активность в отношении атипичных микроорганизмов – легионелл, хламидий, микоплазм: МПК90 обычно не превышают 0,25 мг/л. Менее активны ФХ в отношении неферментирующих грамотрицательных бактерий, грамположи-

тельных кокков, микобактерий, анаэробов (МПК90 1-4 мг/л и выше).

Среди ФХ имеются различия в активности против разных групп микроорганизмов и отдельных видов бактерий. Наиболее активными in vitro ФХ являются цiproфлоксацин (в отношении Enterobacteriaceae и Pseudomonas aeruginosa) и офлоксацин (в отношении грамположительных кокков и хламидий).

Резистентность бактерий к ФХ развивается относительно медленно, в основном она связана с мутациями генов, кодирующих ДНК-гиразу или топоизомеразу IV. Другие механизмы резистентности бактерий к ФХ связаны с нарушением транспорта препаратов через пориновые каналы во внешней клеточной мембране микробной клетки или с активацией белков выброса, которые приводят к выведению ФХ из клетки.

Фармакокинетика ФХ

Все ФХ хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте,

достигая максимальных концентраций в крови через 1-3 ч; прием пищи несколько замедляет всасывание, но не влияет на его полноту. ФХ характеризуются высокой биодоступностью при приеме внутрь, которая у большинства препаратов достигает 80-100% (за исключением норфлоксацина – 35-45%).

Все ФХ длительно циркулируют в организме в терапевтических концентрациях (период полувыведения 5-10 ч), благодаря чему применяются 1-2 раза в сутки.

Концентрации ФХ в большинстве тканей организма сопоставимы с сывороточными или превышают их; в большой концентрации ФХ накапливаются в паренхиме почек и в ткани простаты. Отмечается хорошее проникновение ФХ в клетки – полиморфноядерные лейкоциты, макрофаги, что важно при лечении внутриклеточных инфекций.

Имеются различия по выраженности метаболизма, которому подвергаются ФХ в организме.

В наибольшей степени биотрансформации подвержен пefлоксацин (50-85%), в наименьшей – офлоксацин (менее 10%, при этом 75-90% офлоксацина в неизменном виде выводится почками).

Важным достоинством ФХ является наличие у ряда препаратов (офлоксацин, пefлоксацин, ципрофлоксацин) двух лекарственных форм – для приема внутрь и для парентерального применения. Это делает возможным применять их последовательно (ступенчатая терапия), начиная с внутривенного введения и затем переходя на прием препаратов внутрь, что, безусловно, повышает комплайнс и экономическую обоснованность лечения.

Переносимость ФХ

В целом ФХ хорошо переносятся, хотя у 4-8% пациентов они могут вызывать нежелательные эффекты (наиболее часто – со стороны желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы и кожи).

Приблизительно 20 лет назад в исследованиях на животных была выявлена способность ФХ вызывать артропатии, что послужило причиной фактического запрета на использование ФХ у беременных и детей младше 12 лет. Назначение ФХ пациентам этих категорий возможно только по жизненным показаниям. В публикациях, касающихся применения ФХ у тяжелобольных детей, не были подтверждены данные о частом развитии артротоксического эффекта. Он был отмечен менее чем у 1% детей и зависел от возраста и пола: встречался чаще у подростков, чем у детей раннего возраста, и у девочек чаще, чем у мальчиков.

Одним из самых безопасных ФХ считается офлоксацин. По данным некоторых исследователей, при долгосрочном наблюдении за детьми и подростками, получавшими офлоксацин по жизненным показаниям, случаев артротоксичности (как острой,

так и кумулятивной) выявлено не было. Кроме того, у больных с сопутствующими заболеваниями суставов не отмечалось обострения на фоне приема офлоксацина.

Особенности офлоксацина

Офлоксацин можно рассматривать как один из наиболее высокоактивных для лечения ИМП препаратов из ранних ФХ. Благодаря своей структуре и механизму действия офлоксацин обладает высокой бактерицидной активностью. Препарат активен в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов (включая штаммы, резистентные к другим АБП), а также внутриклеточных возбудителей.

Офлоксацин можно назначать одновременно со многими АБП (макролидами, β -лактамами). Благодаря этому свойству препарат широко используют в составе комбинированной терапии при инфекционных заболеваниях. Офлоксацин в отличие от ципрофлоксацина сохраняет активность при одновременном применении ингибиторов синтеза РНК-полимеразы (хлорамфеникола и рифампицина), так как он практически не метаболизируется в печени.

Биодоступность офлоксацина при пероральном приеме и парентеральном введении идентична. Благодаря этому при замене инъекционного пути введения препарата пероральным коррекции дозы не требуется (одно из существенных отличий офлоксацина от ципрофлоксацина). Офлоксацин назначают 1-2 раза в сутки. Прием пищи не влияет на его всасываемость, однако при употреблении жирной пищи всасывание офлоксацина замедляется.

Офлоксацин хорошо проникает в органы-мишени (например, при хроническом простатите – в ткань предстательной железы). Между используемой дозой офлоксацина и его концентрацией в тканях существует линейная зависимость. Препарат выделяется

преимущественно почками (более 80%) в неизменном виде.

Офлоксацин в меньшей степени, чем ципрофлоксацин, взаимодействует с другими препаратами, практически не влияет на фармакокинетику теофиллина и кофеина.

Активность офлоксацина в наибольшей степени выражена в отношении грамотрицательных бактерий и внутриклеточных патогенов (хламидий, микоплазм, уреоплазм), в отношении грамположительной флоры и синегнойной палочки офлоксацин менее активен. Бактерицидный эффект офлоксацина проявляется достаточно быстро, а резистентность микроорганизмов к нему развивается медленно. Это обусловлено его влиянием на один ген ДНК-гиразы и на топоизомеразу IV. Основные отличия офлоксацина от других ФХ (Яковлев В.П., 1996):

Микробиологические:

- самый активный препарат среди ФХ II поколения в отношении хламидий, микоплазм и пневмококков;
- равная с ципрофлоксацином активность против грамположительных бактерий;
- отсутствие влияния на лакто- и бифидобактерии.

Фармакокинетические:

- высокая биодоступность при приеме внутрь (95-100%);
- высокие концентрации в тканях и клетках, равные или превышающие сывороточные;
- низкий уровень метаболизма в печени (5-6%);
- активность не зависит от рН среды;
- выведение в неизменном виде с мочой;
- период полувыведения 5-7 ч.

Клинические:

- наиболее благоприятный профиль безопасности: отсутствие серьезных нежелательных эффектов в контролируемых исследованиях;
- отсутствие клинически зна-

чимого фототоксического эффекта;

- не взаимодействует с теофиллином.

ФХ в урологической практике

Пожалуй наиболее активно ФХ используются в урологической практике для антибактериальной профилактики и терапии ИМП. Препарат для антибактериальной терапии (АБТ) ИМП должен характеризоваться следующими свойствами:

- доказанной клинической и микробиологической эффективностью;
- высокой активностью в отношении основных уропатогенов, низким уровнем микробной резистентности в регионе;
- способностью создавать высокие концентрации в моче;
- высокой безопасностью;
- удобством приема, хорошим комплайнсом больных.

Важно выделять амбулаторные и нозокомиальные ИМП. При ИМП, возникших вне стационара, основным возбудителем является *E. coli* (до 86%), а другие микроорганизмы встречаются значительно реже: *Klebsiella pneumoniae* – 6%, *Proteus spp.* – 1,8%, *Staphylococcus spp.* – 1,6%, *P. aeruginosa* – 1,2%, *Enterococcus spp.* – 1%. При нозокомиальных ИМП лидирует также *E. coli*, однако значительно возрастает роль других микроорганизмов и микробных ассоциаций, намного чаще встречаются полирезистентные возбудители, а чувствительность к АБП различается между стационарами.

По данным проведенных в России многоцентровых исследований резистентность уропатогенов к широко применяемым АБП, таким как ампициллин и ко-тримоксазол, достигает 30%. Если уровень резистентности уропатогенных штаммов *E. coli* к антибиотикам составляет в регионе более 10-20%, этот препарат не должен использоваться для эмпирической

АБТ. Наибольшей активностью против *E. coli* среди ФХ обладают офлоксацин, цiproфлоксацин, норфлоксацин. В среднем по России выделяется 4,3% штаммов *E. coli*, резистентных к ФХ. Сопоставимые данные получены в США и большинстве европейских стран. В то же время, например, в Испании уровень резистентности кишечной палочки к ФХ гораздо выше 14-22%. Регионы с более высоким уровнем устойчивости *E. coli* к ФХ существуют и России – это Санкт-Петербург (резистентны 13% штаммов) и Ростов-на-Дону (9,4%).

Анализируя устойчивость *E. coli* – основного возбудителя амбулаторных и стационарных ИМП в России, можно утверждать, что ФХ (офлоксацин, цiproфлоксацин и др.) могут служить препаратами выбора для эмпирического лечения неосложненных, а в ряде случаев и осложненных ИМП.

Применение офлоксацина для профилактики и лечения ИМП

Острый цистит

Острый цистит является наиболее частым проявлением ИМП. Частота острого цистита у женщин составляет 0,5-0,7 эпизода заболевания на 1 женщину в год, а у мужчин в возрасте 21-50 лет заболеваемость крайне низка (6-8 случаев на 10 тыс. в год). Распространенность острого цистита в России, по расчетным данным, составляет 26-36 млн случаев в год.

При остром неосложненном цистите целесообразно назначать короткие (3-5-дневные) курсы АБТ.

Однако при хроническом рецидивирующем цистите короткие курсы терапии неприемлемы – продолжительность АБТ для полной эрадикации возбудителя должна составлять не менее 7-10 дней.

При циститах офлоксацин назначают по 100 мг 2 раза в день

или по 200 мг 1 раз в день. При хроническом цистите у лиц молодого возраста, особенно при наличии сопутствующих инфекций, передающихся половым путем (в 20-40% случаев вызванных хламидиями, микоплазмами или уреаплазмами), офлоксацин является приоритетным среди других ФХ.

Острый пиелонефрит

Острый пиелонефрит является самым частым заболеванием почек во всех возрастных группах; среди больных преобладают женщины. Заболеваемость острым пиелонефритом составляет в России, по расчетным данным, 0,9-1,3 млн случаев в год.

Лечение пиелонефрита основывается на применении эффективной АБТ при условии восстановления уродинамики и, по возможности, коррекции других осложняющих факторов (эндокринные нарушения, иммунодефицит и др.). Первоначально проводится эмпирическая АБТ, которую при необходимости изменяют после получения антибиотикограммы; АБТ должна быть длительной.

Офлоксацин может применяться для лечения пиелонефрита с учетом его накопления в паренхиме почек и высоких концентраций в моче, препарат назначают по 200 мг 2 раза в сутки в течение 10-14 дней.

Простатит

Несмотря на успехи современной урологии, лечение хронического простатита по-прежнему является неразрешенной проблемой. Этиопатогенетические представления о хроническом простатите предполагают, что инфекция и воспаление запускают каскад патологических реакций: морфологические изменения в ткани предстательной железы (ПЖ) с нарушением ее ангиоархитектоники, персистирующее иммунное воспаление, гиперсенситизацию автономной нервной системы и др. Даже после элиминации инфекционного агента перечисленные патологические процессы могут сохраняться, сопровождаясь тяжелой клинической симптома-

тикой. Длительная АБТ рекомендована многими исследователями как компонент комплексного лечения хронического простатита категорий II, III, IV по классификации Национального института здоровья США (NIH, 1995).

Острый простатит (категория I по NIH, 1995) в 90% случаев развивается без предшествующих урологических манипуляций, а примерно в 10% случаев становится осложнением урологических вмешательств (биопсии ПЖ, катетеризации мочевого пузыря, уродинамического исследования и др.). Основой лечения служит ступенчатая АБТ в течение 2-4 нед.

Подавляющее большинство возбудителей бактериальных простатитов относятся к грамотрицательным микробам кишечной группы (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp. и др.). Этиологическими факторами могут быть также *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *S. aureus*, *S. saprophyticus*, *Trichomonas* spp., *Pseudomonas* spp., анаэробы и др. Препаратами выбора для лечения простатита служат ФХ, которые лучше всего проникают в ткань и секрет ПЖ и перекрывают основной спектр возбудителей простатита. Условием успешной АБТ при простатите является ее достаточная длительность – в течение как минимум 4 нед с последующим бактериологическим контролем.

Офлоксацин может с успехом применяться для лечения простатита, так как он высокоактивен против хламидий, а в отношении микоплазм и уреоплазм его эффективность сопоставима с другими ФХ и доксициклином. При хроническом простатите офлоксацин назначают внутрь по 400 мг 2 раза в сутки в течение 3-4 нед. При остром простатите проводят ступенчатую терапию: препарат вначале назначают внутривенно по 400 мг 2 раза в сутки, переходя на пероральный прием после нормализации температуры тела и клинического улучшения состояния.

Рак ПЖ и ИМП

Молекулярные и генетические исследования последних лет свидетельствуют о том, что простатит может инициировать развитие рака ПЖ. Хроническое воспаление активирует канцерогенез за счет повреждения генома клетки, стимуляции клеточной пролиферации и ангиогенеза. Активно проводятся исследования эффективности антибактериальной и противовоспалительной терапии в профилактике рака ПЖ.

Воспалительные изменения ПЖ могут приводить к повышению в крови уровня простатоспецифического антигена (ПСА). Согласно современным рекомендациям повышение уровня ПСА выше возрастных норм является показанием для биопсии ПЖ. Однако при отсутствии подозрительных на рак ПЖ изменений при пальцевом ректальном исследовании возможно применение антибактериальной и противовоспалительной терапии в течение 3-4 нед с последующим контролем уровня ПСА. В случае его нормализации биопсия ПЖ не проводится.

Доброкачественная гиперплазия ПЖ и ИМП

Доброкачественная гиперплазия ПЖ (ДГПЖ) и симптомы инфекции нижних мочевых путей очень распространены среди мужчин. Основой медикаментозного лечения ДГПЖ являются α -блокаторы и ингибиторы 5- α -редуктазы. Однако общеизвестен тот факт, что ДГПЖ почти всегда сопровождается простатитом, который зачастую вносит значительный вклад в клиническую симптоматику. Поэтому АБТ в ряде случаев целесообразна при ДГПЖ. При подтвержденном воспалительном процессе необходимо назначение АБТ на срок 3-4 нед. Препаратами выбора являются ФХ с учетом спектра их антимикробного действия и фармакокинетических особенностей.

Профилактика при урологических вмешательствах

ИМП наиболее часто становятся осложнением таких вмешательств, как трансректальная биопсия ПЖ, катетеризация мочевого пузыря, комплексное уродинамическое исследование и др. По современным стандартам антибактериальная профилактика ИМП является обязательной перед инвазивными урологическими вмешательствами. Это связано с тем, что стоимость антибактериальной профилактики и связанные с ней риски намного меньше риска возникновения и стоимости лечения ИМП. Для профилактики инфекционных осложнений при большинстве трансуретральных манипуляций, а также при трансректальной биопсии ПЖ достаточно назначения одной дозы ФХ за 2 ч до вмешательства (например, 400 мг офлоксацина).

Неразрешенной урологической проблемой является катетер-ассоциированная инфекция. Колонии микроорганизмов формируют так называемые биопленки на инородных материалах, недоступные для действия АБП и антисептиков. АБП не могут ликвидировать уже сформировавшуюся биопленку, но есть данные, что профилактическое назначение ФХ (например, офлоксацина, ципрофлоксацина или левофлоксацина) может предотвращать или замедлять ее образование.

Заключение

Фторхинолоны в течение многих лет с успехом применяются для лечения инфекций мочевых путей. Офлоксацин отвечает принципам рациональной антибактериальной терапии ИМП, его применение целесообразно для лечения и профилактики ИМП – цистита, пиелонефрита, простатита. Наличие пероральной и парентеральной лекарственных форм офлоксацина делает его применение удобным в амбулаторной практике и в стационаре.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Лечебное дело»

Повышение риска развития камней почки связано со степенью тяжести сахарного диабета

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа более тяжелое течение заболевания, определяемое по гликемическому контролю и инсулинорезистентности, связано с повышением риска развития камней почки, согласно результатам, опубликованным в онлайн-выпуске журнала *European Urology*.

Aviva E. Weinberg, школа медицины Стэнфордского университета, с соавторами проанализировали данные взрослых участников из Национального исследования здоровья и оценки питания за 2007-2010 годы (NHANES). Наличие в анамнезе сахарного диабета 2 типа и применения инсулина коррелировало с повышением риска камней почки в 2,4 и 3,3 раза соответственно.

При полностью скорректированной модели у пациентов с уровнем глюкозы натощак более 126 мг/дл (сахарный диабет) риск образования камней был выше на 28% по сравнению с больными с уровнем менее 100 мг/дл. У больных с уровнем гликозирированного гемоглобина 5,7%-6,4% и более 6,5% риск повышен на 34% и 92%.

Инсулинорезистентность, устанавливаемая по уровню инсулина натощак и критериям модели гомеостаза для оценки инсулинорезистентности (НОМА-IR), связана с повышением риска камней почки. По сравнению с больными с уровнем инсулина натощак и показателем НОМА-IR в нижнем тертиле, у пациентов с показателями в наибольшем тертиле риск выше на 28% и 51% соответственно.

Наличие в анамнезе сахарного диабета 2 типа, применение инсулина, уровень инсулина натощак и гликозирированного гемоглобина статистически

значимо коррелировали с риском мочекаменной болезни после корректировки на другие факторы.

Исследователи подчеркивают, что их анализ свидетельствует о том, что гликемический контроль вовлечен в патогенез мочекаменной болезни. «Гипергликемия и глюкозурия приводят к нарушению обмена кальция, фосфора и мочевой кислоты в почках», отмечают авторы, добавляя, что в исследованиях показано повышение уровня кальция в моче и экскреции фосфора у больных с сахарным диабетом 2 типа.

Кроме того, недавно проведенные исследования показали, что у камнеобразователей с сахарным диабетом 2 типа выше экскреция оксалата с мочой. «Гипероксалурия и гиперкальциурия, развивающиеся при плохом контроле уровня глюкозы, приводят к формированию камней из оксалата кальция», пришли к выводу авторы исследования. Также они подчеркивают, что мочевая кислота – это основной компонент камней у значительной части пациентов с сахарным диабетом 2 типа.



В крупном исследовании оценили агрессивный потенциал небольших опухолей почки

У небольших опухолей почки есть агрессивный потенциал и их необходимо лечить, согласно результатам крупного многоцентрового исследования, представленного на недавно проходившем 28-м ежегодном конгрессе Европейской Ассоциации урологов.

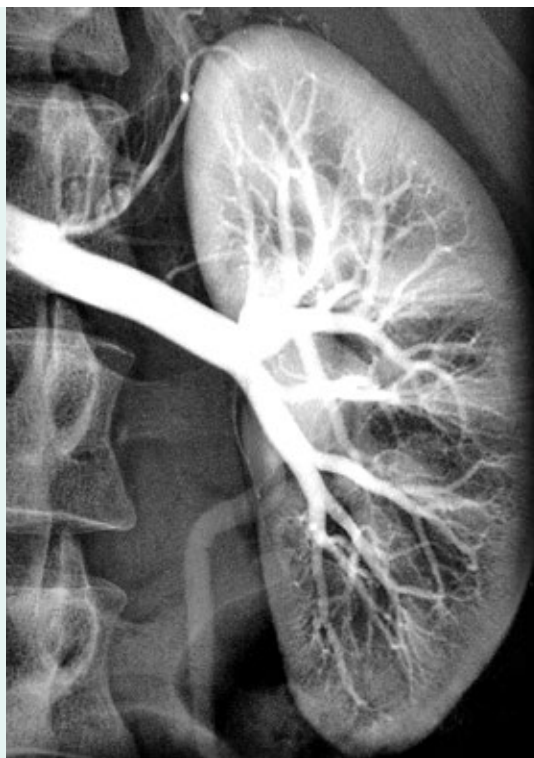
«Многие врачи считают, что у почечно-клеточного рака (ПКР) доброкачественное биологическое поведение и поэтому они проводят наблюдение таких пациентов. Целью крупного ретроспективного многоцентрового исследования было оценить распространенность внеорганных прорастаний и отдаленных метастазов у больных с раком почки [1] небольшого размера, которым проводилась операция».

В исследование было включено 2197 пациентов с раком почки [1] размером 4 см и менее в максимальном измерении с полными клиническими характеристиками и данными опухолей из 6 центров в Германии за период с 1990 по 2011 годы.

Риск поражения лимфоузлов или отдаленных метастазов незначительно повышался с увеличением размера опухоли. При среднем периоде наблюдения более 5 лет показатели канцер-специфической смертности составили 6,5%, 7,6% и 8,4% для опухолей размером ≤ 2 см, 2-3 см и 3-4 см соответственно. Анализ 5-летней канцер-специфической выживаемости по методу Каплана-Мейера не показал статистически значимых различий: 93,3%, 92,1% и 92,8%.

5-летняя канцер-специфическая смертность у больных без лимфатических или отдаленных метастазов составила 5,8%. При этом 5-летняя смертность от рака была статистически значимо выше у 75 пациентов с поражением лимфоузлов или отдаленными метастазами на момент выполнения операции.

В заключение авторы отметили, что метастазы в лимфоузлах и отдаленные метастазы развиваются даже при раке почки [1] небольшого размера. «Эти результаты окажут значительное влияние на клиническую практику, поскольку количество пациентов, у которых выявляется рак почки [1] небольшого размера, постоянно увеличивается, а в настоящее время все чаще применяются протоколы активного наблюдения», подчеркивают авторы исследования.



Летальность при раке простаты продолжает снижаться

В США продолжают снижаться показатели смертности при раке простаты [1], согласно результатам, опубликованным в онлайн-выпуске журнала Journal of the National Cancer Institute. Показатели смертности снижались в среднем на 3,2% в год за

период с 2005 по 2009 годы. Полученные результаты показывают, что показатели летальности снижаются для многих опухолей у женщин и мужчин, представителей основных расовых и этнических групп и для большинства локализаций.

В статье, подготовленной Ahmedin Jemal, Американское онкологическое общество, подчеркивается, что комбинированные показатели смертности для мужчин и женщин снизились на 1,6% в год за период с 2005 по 2009 годы.

В написании статьи участвовало Американское онкологическое общество, центр по контролю и профилактике заболеваний, Национальный онкологический институт, Североамериканская ассоциация центральных онкологических реестров.

Показатели летальности от рака мочевого пузыря за этот же период времени не изменились у мужчин, но снизились на 0,4% в год у женщин. Показатели летальности при раке почки [2] снизились на 0,4% в год у мужчин и 0,9% у женщин.

Показатели смертности постоянно увеличиваются при раке печени, поджелудочной железы и матки, а также для меланомы (у мужчин).

Встречаемость рака простаты [1] и мочевого пузыря снизилась с 2005 по 2009 годы, в отличие от показателей для рака почки [2]. Увеличение встречаемости почечно-клеточного рака, как считается «отражает, отчасти, улучшение диагностики из-за широкого применения методов визуализации, а также эпидемического ожирения», отмечают авторы исследования.



uroweb.ru

АНТИБИОТИК ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ЭМПИРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Перед назначением и применением лекарственного препарата следует внимательно прочитать инструкцию!

Офлоксацин

Торговое название

Офлоксин

Международное непатентованное название

Офлоксацин

Лекарственная форма

таблетки, покрытые оболочкой 200 мг; 400 мг, раствор для инфузий во флаконе 100 мл – 2 мл/мл

Состав

Одна таблетка содержит активное вещество — офлоксацин.

Показания к применению

- инфекции дыхательных путей (бронхит, пневмония);
- инфекции ЛОР-органов (синусит, фарингит, средний отит, ларингит);
- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции костей и суставов;
- инфекционно-воспалительные заболевания брюшной полости;
- инфекции желчевыводящих путей (за исключением бактериального асцитита);
- инфекции почек (пиелонефрит), почечнывыводящих путей (цистит, уретрит);
- инфекции органов малого таза (гонореит, сальпингит, вагинит, цервицит, параметрит, простатит), половых органов (колитит, орхит, эпидидимит);
- тифоз;
- малярия;
- септицемия (только для инфузий);
- неisseria;
- профилактика инфекций у больных с нарушенным иммунным статусом (в том числе при нейтропении).

Способ применения и дозы

Препарат принимается за полчаса или 1 час до еды и запивается водой. Антибиотики, содержащие Mg, Al, Fe и Zn следует применять не позже, чем за 2 часа до приема офлоксацина, или не раньше, чем через 2 часа после приема офлоксацина.

В зависимости от типа и тяжести инфекции, Офлоксин назначается в течение 7–10 дней.

Взрослые пациенты с нормальной функцией почек

Обычная индивидуальная доза составляет от 200 до 400 мг офлоксацина (1 таблетка Офлоксина 400, покрытая оболочкой) через каждые 12 часов; такое можно применять, в один прием всю дневную дозу через каждые 24 часа.

Для лечения цистита офлоксацин назначается в течение 3-х дней.

В отличие от амоксициллина, в случае простатита лечение продолжается в течение нескольких недель. В случае острой гонореи без осложнений, предпочтительно лечение однократной дозой 400 мг.

Лечение легкой формы туберкулеза, вызванной штаммами лекарствостойких, резистентных к лекарственным средствам 400 мг каждые 12 часов в течение 3–12 месяцев в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами.

Пациенты старше 60 лет при нормальной почечной функции коррекции дозы не требуют.

Внутривенно капельно. Дозы подбираются индивидуально в зависимости от ассоциации и тяжести течения инфекции, а также чувствительности микроорганизмов, общего состояния больного и функции печени и почек.

Внутривенное капельное введение начинают с однократной дозы 200 мг, которую вводят медленно в течение 30–60 мин. При улучшенном состоянии больного переводят на пероральный прием препарата в той же суточной дозе.

Инфекции почечнывыводящих путей — 100 мг 1–2 раза в сутки, инфекции кожи и половых органов — от 100 мг 2 раза в сутки до 200 мг 2 раза в сутки, инфекции дыхательных путей, в том числе ЛОР-органов, инфекции кожи и мягких тканей, инфекции костей и суставов, инфекции брюшной полости, бактериальный эндокардит, остеомиелит инфекции — 200 мг 2 раза в сутки. При необходимости дозу увеличивают до 400 мг 2 раза в сутки.

Для профилактики инфекций у больных с выраженным снижением иммунитета — по 400–600 мг/сут. При необходимости вив капельно — 200 мг в 5% растворе глюкозы. Длительность инфузии — 30 мин. Следует использовать только селективнополитетные растворы.

Побочные действия

- гастриты, изжога, тошнота, рвота, диарея, метеоризм, абдоминальные боли, повышение активности печеночных трансаминаз, галактозурия, билирубинемия, холестатическая желтуха, псевдомембранозный энтероколит;
- головная боль, головокружение, неустойчивость походки, тремор, судороги, онемение и парестезии конечностей, желтушность склер, кожные сыпь, зуд, крапивница, аллергический пневмонит, аллергический нефрит, ангиофобия, лейкоцитоз, отек Квинке, бронхоспазм, синдром Стивенса-Джонсона и Лайелла, фотосенсибилизация, мультиформная эритема/синдром Лайелла, анафилактический шок;
- тошнота, головокружение (особенно), дрожь, буллезный герпетический синдром, тахикардия, сыпь с коркой, охватывающая до 10% поверхности кожи (экссудативный дерматит);
- лейкопения, агранулоцитоз, анемия, тромбоцитопения, лейкоцитозия, лейкоцитозия и эозинофилия; сыпь;
- острый интерстициальный нефрит, нарушение функции почек, гиперкреатинемия, повышение содержания мочевины;
- дисбактериоз, суперинфекция, кандидозы (у больных сахарным диабетом), вагинит.

Противопоказания

- индивидуальная повышенная чувствительность к офлоксацину или любому другому ингредиенту препарата или к противомикробным препаратам, содержащим хинолоны;
- пациенты, страдающие от эпилепсии или при снижении у них судорожного порога в т.ч. после черепно-мозговой травмы, инсульта или воспалительных процессов центральной нервной системы;
- дети и подростки до 18 лет, до завершения роста скелета, т.е. не исключается возможность хронической деформации растущего организма;
- беременность и период грудного вскармливания.



Лекарственные взаимодействия

Пищевые продукты, антациды, содержащие Al³⁺, Ca²⁺, Mg²⁺ или соли железа, снижают всасывание офлоксацина, образуя нерастворимые комплексы. Интервал времени между приемом этих препаратов должен быть не менее 2 ч.

Синергизм с тетрациклинами 25% (при однократном применении следует уменьшать дозу тетрациклина).

Ципрофлоксацин, фуросемид, метотрексат и пропаротам, блокирующие канальцевую секрецию, повышают концентрацию офлоксацина в плазме.

Способы упаковки

У детей применяется только при угрозе жизни с учетом предполагаемой пользы и потенциального риска развития побочных эффектов, когда невозможно применить другие менее токсические препараты. Средняя суточная доза в этом случае – 7,5 мг/кг, максимальная – 15 мг/кг.

Пациенты с редкими наследственными нарушениями переносимости галактозы, дефицитом Lapp лактазы или глюкозо-6-фосфатной галактозилтрансферазы не должны принимать Офлоксин, так как в его составе имеется лактоза.

Основные лекарственные средства не способные

уменьшить фармакологические эффекты. В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций, nonché употреблять этанол.

Время вытеснения и упаковки

По 10 таблеток упакованы 200 мг и 400 мг, раствор для инфузий во флаконе 100 мл – 2 мл/мл. Упаковка Офлоксина имеет по решению

Противопоказания

Зеленая д.с., Чешская Республика, У Каболеми 130, 102 07 Прага 10, Долна Неховица

ИЛС-144020/01 от 15.02.2010 г.
ИЛС-144020/01 от 15.12.2010 г.
ИЛС-144020/01 от 03.12.2010 г.
Разрешение на продажу М 02-08 от 10.02. 2012 г.



Омник Окас®

ТАМСУЛОЗИН

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 альфа 1-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 альфа 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 ателололом, эналаприлом, нифедипином или теofilлином 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, хлормадин, амитриптилин, глибенкламид, симвастатин не изменяют свободную фракцию тамсулозина в плазме крови. В свою очередь, тамсулозин также не изменяет свободные фракции диазепама, пропранолола, трихлорметиазид и хлормадина. 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.

PK-ЛС-5-№004063

Представительство Астеллас Фарма Юроп Б.В.

г. Алматы, пр. Аль-Фараби, 15 уг. улицы Желтоксан, Бизнес Центр «Нурлы Тау», здание 4 В, офис №20
Тел.: 311-13-89, 311-13-90

