

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал

Клинические
рекомендации
по диагностике
и лечению острого
почечного повреждения

Эректильная
дисфункция
и хроническая
урогенитальная боль
у мужчин

Патогенетическая
терапия гиперплазии
простаты и хронического
простатита

Репродуктивная
инфектология XXI века

Дистанционная
ударно-волновая
литотрипсия:
назад в будущее



№ 6 (52), 2015

Урология
Нефрология

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан от 30.12.2014 г. №905

Торговое название

Простамол® Уно

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Капсула 320 мг

Состав

Одна капсула содержит
активное вещество – спиртовой экстракт
Serenoa repens (9–11:1) 320 мг
вспомогательные вещества:

состав оболочки: желатин сукцинированный,
глицерин, титана диоксид (Е 171), железа оксид
черный (Е 172), кошенилевым красным А 80%
(Е 124), вода очищенная.

Описание

Мягкие желатиновые капсулы овальной формы,
с непрозрачной двухцветной красно-черной
оболочкой. Содержимое капсулы – зеленовато-
коричневая жидкость с характерным запахом.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения урологических заболе-
ваний. Препараты для лечения доброкачествен-
ной гипертрофии простаты. Прочие препараты
для лечения доброкачественной гипертрофии
простаты. Пальмы ползучей препарат.

Код АТХ G04CX02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Экстракт плодов пальмы ползучей (*Serenoa repens*)
быстро всасывается. После перорального приема
максимальная концентрация в плазме достигается
по истечении приблизительно 1,5 часов. Других све-
дений, касающихся фармакокинетики, не имеется.

Фармакодинамика

Экстракт плодов пальмы ползучей (*Serenoa repens*),
также известного как синоним плоды са-
баля мелкопильчатого (*Sabalisa serrulatae*) оказы-
вает антипролиферативный антиандрогенный,
противовоспалительный, и противовоспалительный
эффекты, которые избирательно проявляются
на уровне предстательной железы. Препарат
не оказывает влияния на уровень половых гор-
монов в плазме крови, не влияет на потенцию и
либидо и не изменяет уровень простатоспецифи-
ческого антигена в плазме крови.

Местное антипролиферативное действие пре-
парата проявляется снижением активности фак-
торов роста (прежде всего эпидермального и
фибробластического), торможением связывания
рецепторов пролактина с последующим наруше-
нием процессов передачи сигнала в клетки про-
статы и ускорением процессов апоптоза клеток
простаты, что отражается в торможении роста
объема предстательной железы.

Механизм местного антиандрогенного действия
обусловлен ингибированием синтеза дигидротес-
тостерона из тестостерона (за счет угнетения фер-
мента 5-альфа-редуктазы I и II типов) и его фикса-
ции к цитозольным рецепторам клеток простаты,
что препятствует проникновению гормона в ядро.
В результате этого уменьшается синтез белка.

Механизм местного противовоспалительного
действия обусловлен тем, что экстракт плодов
пальмы ползучей (*Serenoa repens*), ингибирует
активность фосфолипазы А₂, 5-липоксигеназы
и высвобождение арахидоновой кислоты, тем
самым уменьшает синтез простагландинов и лей-
котриенов, которые являются медиаторами вос-
паления. Простамол® Уно уменьшает проницае-
мость капилляров и сосудистый стаз, уменьшает
отечность и воспалительный процесс в простате,
устраняет компрессию шейки мочевого пузыря
и мочевыводящего канала, улучшая показатели
уродинамики. Препарат Простамол® Уно способ-
ствует уменьшению выраженности патологиче-
ских симптомов доброкачественной гиперпла-
зии простаты (дизурии, поллакиурии, никтурии,
болезненных ощущений и чувства напряжения
при мочеиспускании, неполного опорожнения
мочевого пузыря), увеличению объема и силы
мочеиспускания. На фоне применения препара-
та замедляется дальнейший рост и увеличение
объема предстательной железы.

Показания к применению

- нарушение мочеиспускания при доброкачественной гиперплазии предстательной железы I и II стадии
- устранение дизурических симптомов (расстройство мочеиспускания, ночная поллакиурия, болевой синдром и др.) при хроническом простатите.

Способ применения и дозы

Простамол® Уно следует принимать по 1 капсуле
(320 мг) один раз в сутки после еды, не разже-
ывая, с достаточным количеством жидкости, в
одно и то же время суток (желательно вечером).

Длительность применения зависит от вида, сте-
пени тяжести и течения заболевания и не огра-
ничена по времени. Ослабление симптомов при
этом можно ожидать приблизительно через
шесть недель. Полная эффективность достига-
ется не ранее, чем через три месяца. Если жалобы
не уменьшаются или усиливаются, следует про-
консультироваться с врачом.

Побочные действия

Редко

- ощущение дискомфорта со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, абдоминальные боли)
- аллергические реакции на краситель кошенилевым красным А

Противопоказания

- повышенная чувствительность к действующему веществу, красителю кошенили красной А (Е 124) или к другим вспомогательным веществам

Лекарственные взаимодействия

Взаимодействия с другими лекарствами не известны.

Особые указания

Простамол® Уно не оказывает влияния на сексуальную функцию.

Простамол® Уно лишь ослабляет симптомы при увеличении простаты, не устраняя само увеличение. Поэтому пациенту надо регулярно посещать врача, особенно, при появлении гематурии или острой задержки мочи. Препарат не используется в педиатрии.

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

Передозировка

Случаев передозировки до сих пор зарегистрировано не было.

Симптомы: усиление побочных эффектов.

Лечение: симптоматическое.

Форма выпуска и упаковка

По 15 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной, покрытой слоем поливинилиденхлорида, и приваренной к ней фольгой алюминиевой.

По 2 или 4 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

Производитель

Берлин-Хеми АГ (Менарини Групп),

Глиникер Вег 125

12489 Берлин, Германия

Владелец регистрационного удостоверения

Берлин-Хеми АГ (Менарини Групп), Германия

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан, претензии от потребителей по поводу качества продукции (товара):

Представительство АО «Берлин-Хеми АГ» в РК

Тел.: + 7 (727) 244-61-83, 244-61-84, 244-61-85

Факс: + 7 (727) 244-61-80

Адрес электронной почты:

Kazakhstan@berlin-chemie.com



Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 6 (52), 2015

Урология. Нефрология

Учредитель:
ТОО «Masters Trade»
Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи
и информации РК
№14418-Ж, свид. о перерегистрации
от 24.06.2014 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)
Жанузак М.А. (Алматы)
Каменова С.У. (Алматы)
Кайшибаева Г.С. (Алматы)
Козлова И.Ю. (Астана)
Кузденбаева Р.С. (Алматы)
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)
Лепесова М.М. (Алматы)
Локшин В.Н. (Алматы)
Мамедов М.Н. (Москва)
Нургужаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Астана)
Тогизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
Карманова Нұртолқын

Журналисты:

Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Петрова Оксана

Технический редактор:

Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:

Тарадай Татьяна

Фотографы:

Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,
Новиков Алексей

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

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и
рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи
не рецензируются и не возвращаются.
Редакция может не разделять мнения
авторов и консультантов.

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

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

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

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
050059 Республика Казахстан
г. Алматы, пр. Достык, 97Б
Тел: +7 (727) 327-72-45
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

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

Уважаемые читатели!



Очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», посвящен урологии и нефрологии.

Вероятно, для многих станет открытием появление новой идеологии, принципиально отличающейся от прежних устоявшихся парадигм. Речь идет об отношении к микроорганизмам, населяющим человеческий организм. Совершенно новый взгляд на привычные для всех вещи, который нужно умело использовать, не отрицая такое полезное и нужное старое. Об этом и многом другом расскажет в своем интервью заслуженный деятель науки РФ, профессор В.Е. Радзинский.

На страницах журнала представлено огромное разнообразие статей, касающихся лечения АПЖ, ДГПЖ, остроого почечного повреждения и других не менее значимых урологических заболеваний.

Хочется отметить, что все работы основаны на результатах авторитетных исследований, которые может взять на вооружение любой практический врач. Используя в лечении такие проверенные методики, можно с уверенностью полагаться на эффективность проведенной терапии и положительные исходы лечения.

Круг поднимаемых в наших изданиях проблем постоянно расширяется. Надеемся, с учетом ваших конструктивных замечаний и пожеланий журнал станет еще актуальнее и интереснее.

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

Журнал выпускается при спонсорской поддержке
Общественного объединения «МЕДИЦИНСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РОСТА»

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинические рекомендации по диагностике и лечению острого почечного повреждения6

ИНТЕРВЬЮ

Репродуктивная инфектология XXI века.

Сложные вопросы инфекционного контроля в акушерстве и гинекологии..... 18

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Особенности лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы у больных с высоким риском прогрессии заболевания. *Охриц В.Е., Богданов А.Б., Велиев Е.И.* 24

Оптимизация методов дифференцированного физиолечения у больных хроническим простатитом в сочетании с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Колмацуй И.А., Левицкий Е.Ф.* 30

Применение препарата Леволет® у мужчин с хроническим простатитом в реальной клинической практике. *Корнеев И.А.* 35

Профилактика расстройств мочеиспускания после HIFU-терапии рака предстательной железы. *Шестаев А.Ю., Протощак В.В., Синельников Л.М., Кардиналова В.А., Елов В.А.* 40

ОБЗОРЫ

Эффективность, безопасность и перспективы длительного использования препарата Сиалис (тадалафил) в режиме один раз в сутки у пациентов с эректильной дисфункцией. Обзор литературы. *Пушкарь Д.Ю., Берников А.Н., Живов А.В.*..... 44

Длительная патогенетическая терапия гиперплазии простаты и хронического простатита: опыт многолетних исследований применения препарата Простамол® Уно. *Спивак Л.Г.* 48

Эректильная дисфункция и хроническая урогенитальная боль у мужчин: патофизиологические корреляции и оптимизация современной полимодальной фармакотерапии. *Тюзинов И.А.* 53

Симптомы нижних мочевыводящих путей у мужчин. *Кривобородов Г.Г.* 60

КЛУБ УРОЛОГОВ: ДГПЖ – НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

Патогенетический подход к лечению ДГПЖ, осложненной хронической задержкой мочи. *Шорманов И.С., Ворчалов М.М., Ухарский А.В.* 66

Возможности применения ингибиторов 5-альфа-редуктазы в лечении пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Мартов А.Г., Ермаков Д.В.* 73

МУЖСКОЕ ЗДОРОВЬЕ: СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Задержанная эякуляция – редкий диагноз. *Виноградов И.В., Коришунов М.Н., Коришунова Е.С.* 82

Особенности фармакокинетики и эффективность тадалафила при ежедневном применении (обзор литературы). *Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Колонтарев К.Б., Приймак Д.В.* 87

КЛУБ НЕФРОЛОГОВ: АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Дистанционная ударно-волновая литотрипсия: назад в будущее. *Дутов В.В.* 91

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Эффективность ТУР после комбинированной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы больших размеров. *Садыков Н.М., Кан М.Г.* 102

Спазмекс в лечении нарушений мочеиспускания при дисциркуляторной энцефалопатии. *Дущанова Г.А.* 106

НОВОСТИ.....110

VIII Международный конгресс – 2015

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН



28-29 октября г. Алматы
Дом приемов «Бакшасарай»

30 октября г. Шымкент
Театр оперы и балета

**Ведущие ученые Казахстана,
России, Украины**

Генеральный спонсор

SANOFI 

Направления Конгресса:
кардиология, пульмонология,
антибиотикотерапия,
гастроэнтерология, неврология,
эндокринология,
педиатрия, урология

**Мастер-классы, круглые столы,
симпозиумы**

По вопросам участия обращаться:
тел. +7 (727) 327 7245, моб. +7 (701) 724 0818
E-mail: masters.trade@mail.ru www.chil.kz

Клинические рекомендации по диагностике и лечению острого почечного повреждения

Москва, 2014 г.

Настоящие рекомендации разработаны рабочей группой профильной комиссии по нефрологии Министерства здравоохранения Российской Федерации в составе:

Андрусев А.М., к.м.н.
Вагазин А.В., д.м.н., профессор
Гуревич К.Я., д.м.н., профессор
Захарова Е.Н., к.м.н.
Земченков А.Ю., д.м.н., профессор

Котенко О.Н., к.м.н.
Ильин А.П., д.м.н.
Рей С.И., д.м.н.
Томилина Н.А., д.м.н., профессор
Шилов Е.М., д.м.н., профессор

Оглавление

Сокращения
Введение
Валидизация и область применения рекомендаций
Определение и классификация острого почечного повреждения
Причины острого почечного повреждения
Диагноз острого почечного повреждения
Предотвращение и лечение острого почечного повреждения
Заместительная почечная терапия
Профилактика и прогноз

Сокращения

KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) – улучшение глобальных результатов лечения заболеваний почек
NGAL – липокалин, ассоциированный с желатинозой нейтрофилов
АД – артериальное давление
АНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов
ГИТ – гепарин-индуцированная тромбоцитопения
ГФ – гемофильтрация
ЗПТ – заместительная почечная терапия
ИГД – интермиттирующий гемодиализ
КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое почечное повреждение
ОИТ – отделение интенсивной терапии
ОКН – острый канальцевый некроз
ОПН – острая почечная недостаточность
ОПП – острое почечное повреждение
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ОЦК – объем циркулирующей крови
ПД – перитонеальный диализ
ПЗПТ – постоянная заместительная почечная терапия
СПОН – синдром полиорганной недостаточности
ХБП – хроническая болезнь почек
ЦВД – центральное венозное давление
ЧСС – число сердечных сокращений

1. Введение

Острое почечное повреждение (ОПП) – синдром стадийного нарастающего острого поражения почек от минимальных изменений почечной функции до ее полной утраты. ОПП весьма часто развивается у больных в критическом состоянии и, будучи в таких случаях независимым фактором риска смерти, ассоциируется с высокой летальностью. Последняя, несмотря на значительный прогресс медицинской науки и практики, на протяжении последних трех десятилетий практически не изменилась, оставаясь в диапазоне от 28 до 90%, что зависит от этиологии и тяжести ОПП, характера основной и сопутствующей патологии, возраста больных, профиля отделения интенсивной терапии и ряда других факторов. Среди больных, нуждающихся в заместительной почечной терапии ЗПТ, показатели летальности максимальные и достигают 50–70% [9, 13].

Заболеваемость ОПП в общей популяции составляет от 181 до 288 на 100 000 населения и неуклонно увеличивается [1, 25, 29]. По данным «Nationwide Inpatient Sample», (США) [27] более чем у пяти с половиной миллионов госпитализированных за 15 лет пациентов диагностировано ОПП, из них 598 768 больным потребовалось проведение ЗПТ. По данным проведенных рандомизированных исследований (2002–2006 гг.) количество пациентов в отделениях интенсивной терапии (ОИТ), нуждающихся в заместительной почечной терапии, возросло с 50 пациентов на миллион населения в конце 80–90-х годов до 270 пациентов на миллион населения к 2006 году [27].

Важность изучения и совершенствования лечения ОПП определяется: значительной опасностью синдрома; высокой частотой и разнообразием причин развития; реальной возможностью частичного или полного восстановления почечной функции больного с сохранением работоспособности и качества жизни при своевременной диагностике и грамотном лечении.

Настоящие рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ОПП являются руководством для практических врачей, осуществляющих ведение и лечение данных пациентов. Рекомендации подлежат регулярному пересмотру в соответствии с новыми данными научных исследований в этой области. Рекомендации составлены на основании анализа литературы из доступных международных медицинских баз данных и согласованы с Практическими Клиническими рекомендациями KDIGO, 2012 г. [12].

Данные рекомендации носят общий характер и не содержат специфических протоколов лечения. Они составлены таким образом, чтобы предоставить врачам информацию и помочь в принятии решения в конкретной клинической ситуации. Их не следует рассматривать в качестве стандартов лечения, и при выборе лечебной тактики они не должны толковаться как единственно возможное руководство к действию. Отклонения в повседневной клинической практике неизбежны, так как клиницисты должны принимать во внимание нужды отдельного больного, доступные ресурсы и ограничения, имеющиеся в конкретном лечебном учреждении [12].

2. Валидизация и область применения рекомендаций

Оценка качества доказательств и силы рекомендаций даны в соответствии с градацией по системе присвоения степеней GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation) и соответствуют Практическими Клиническими рекомендациями KDIGO [12] – таблицы 1, 2. Для каждой рекомендации сила рекомендации указана как уровень 1, уровень 2, или «нет степени», качество доказательной базы обозначено как А, В, С или D.

Данные клинические рекомендации применимы при осуществлении медицинской деятельности в рамках приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 18 января 2012 г. N17н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «Нефрология».

Таблица 1. Сила рекомендации

Степень*	Следствия		
	Для пациентов	Для клиницистов	Организация здравоохранения
Уровень 1 «мы рекомендуем»	Большинство людей в Вашей ситуации согласятся с рекомендуемыми действиями, и только меньшинство – не согласятся	Большинство пациентов должны получать рекомендуемое лечение	Рекомендация может быть оценена как потенциальная база для разработки инструкций и оценки критериев качества
Уровень 2 «мы предлагаем»	Большинство людей в Вашей ситуации согласятся с рекомендуемыми действиями, но многие не согласятся	Различные варианты могут подойти разным пациентам. Каждому пациенту следует помочь принять решение о лечении в соответствии с его предпочтениями	Рекомендация может потребовать длительного обсуждения с привлечением заинтересованных сторон, прежде чем будут разработаны инструкции

*Дополнительная категория «нет степени» обычно используется для рекомендаций, основанных на здравом смысле, или указывается для случаев, когда содержание рекомендации не позволяет адекватно использовать доказательность. Рекомендации без степени даются в виде декларативных утверждений, однако при этом не следует думать, что они сильнее, чем рекомендации уровня 1 и 2.

Таблица 2. Качество доказательной базы

Степень	Качество доказательности	Значение
A	Высокое	Мы уверены, что истинный эффект близок к рассчитываемому эффекту
B	Среднее	Истинный эффект близок к рассчитываемому эффекту, но может и существенно отличаться
C	Низкое	Истинный эффект может существенно отличаться от рассчитываемого эффекта
D	Очень низкое	Рассчитываемый эффект очень неопределенный и может быть весьма далек от истинного

3. Определение и классификация острого почечного повреждения

На протяжении двух последних веков острое почечное повреждение имело различные обозначения и определения: почечная ишурия, острая болезнь Брайта, военный нефрит, острый канальцевый некроз, острая почечная недостаточность (ОПН). Несмотря на широкое распространение термина ОПН, ее точного общепризнанного определения на основе каких-либо биохимических стандартов никогда не было, под ОПН понимали самые различные состояния. В августе 2000 года в Нью-Йорке под эгидой Американского Общества Нефрологии (American Society of Nephrology) и Общества Специалистов Интенсивной Терапии (Society of Critical Care Medicine) прошла первая международная согласительная конференция «Инициатива качества заместительной почечной терапии у больных ОПН» (Acute Dialysis Quality Initiative). В последующие годы было проведено десять международных согласительных конференций, посвященных проблемам ОПН. Основными целями этих конференций были: разработка классификации, выработка мер профилактики и лечения ОПН, оптимизация заместительной почечной терапии, разработка согласительных рекомендаций, основанных на доказательной медицине, выявление вопросов для будущих исследований [4, 11].

В результате этой работы для определения ОПН в последние годы применялись две сходные классификации, основанные на уровне креатинина сыворотки и величины диуреза. Так, одним из выводов II согласительной конференции стала выработка критериев острого почечного повреждения ОПН (RIFLE критерии) [4], в которой предусмотрены три уровня почечного повреждения: R (Risk) риск почечной дисфункции, I (Injury) повреждение почек, F (Failure) недостаточность почечной функции, два варианта клинических исходов L (Loss) утрата почечной функции и E (End-stage renal disease) – терминальная почечная недостаточность. Критерии RIFLE были основаны на изменениях концентрационной функции почек, степени снижении клубочковой фильтрации или увеличении уровня сывороточного креатинина и критериях мочеотделения.

В 2012 году Международной организацией по улучшению глобальных результатов лечения заболеваний почек (KDIGO) [12] было предложено единое определение, включающее присутствие любого из следующих признаков:

- увеличение креатинина сыворотки крови ³ 0,3 мг/дл (³ 26,5 мкмоль/л) в течение 48 час *или*
- увеличение креатинина сыворотки крови более, чем в 1,5 раза от известного или предполагаемого в течение последних 7 дней исходного значения *или*
- диурез менее 0,5 мл/кг/час в течение 6 час.

*ОПП диагностируется при наличии хотя бы одного из критериев

Тяжесть ОПН по KDIGO предлагается оценивать следующей классификацией (таблица 3) (1.A)

Таблица 3. Степень тяжести ОПН

Тяжесть	Креатинин сыворотки	Диурез
1	Повышение в 1,5–1,9 раз от исходного <i>или</i> Увеличение на ³ 0,3 мг/дл (³ 26,5 мкмоль/л)	<0,5 мл/кг/час в течение 6–12 час
2	Повышение в 2,0–2,9 раза от исходного	<0,5 мл/кг/час в течение ³ 12 час.
3	Повышение в 3,0 раза от исходного <i>или</i> Увеличение до ³ 4,0 мг/дл (³ 353,6 мкмоль/л) <i>или</i> Начало почечной заместительной терапии <i>или</i> У больных моложе 18 лет снижение эСКФ менее 35 мл/мин. на 1,73 м ²	<0,3 мл/кг/час в течение ³ 24 час <i>или</i> Анурия в течение ³ 12 час

эСКФ – сбалансированная скорость клубочковой фильтрации

ОПП по предлагаемой классификации представляет более широкое понятие, отражающее и менее тяжелые состояния. В соответствии с такой позицией следует фокусировать внимание на всем спектре острых нарушений почечной функции.

Классификация KDIGO, как впрочем и более ранние (RIFLE и AKIN), с позиций специалиста, занимающегося лечением острых поражений почек, конечно, не может считаться идеальной. Оценка больного в соответствии с этой классификацией настораживает врача, помогает вовремя диагностировать ОПН, даже в случае неолитической формы. Она может обладать неплохим прогностическим значением. В то же время, классификация ОПН не позволяет учитывать причины возникновения почечного повреждения и, соответственно, не помогает наметить профилактическую и лечебную тактику, индивидуальных особенностей больного, влияющих на основополагающие параметры оценки тяжести поражения, стадийности течения самого поражения, что делает ее бесполезной в стадии полиурии и, наконец, она не помогает в выборе терапии. Соответственно, такая классификация не может отменить или заменить более специфические клинические классификации и предназначена не столько для квалифицированных нефрологов или реаниматологов, постоянно занимающихся лечением больных с острой почечной патологией, но для врачей других специальностей, встречающихся с ОПН не ежедневно и от которых в большей степени зависит, насколько рано поражение почек будет выявлено. Естественно, именно от того, будут ли эти врачи хорошо знакомы с классификацией и будут ли они иметь возможность исследовать ее критерии, зависит, проявятся ли ее положительные стороны.

4. Причины острого почечного повреждения

По основному (инициирующему) патогенетическому механизму выделяют преренальное, ренальное и постренальное ОПП (1.А). Именно так представлены основные причины развития ОПП в многотомном атласе «Почка» под редакцией R.W. Schrier (2000). К их развитию могут приводить различные причины [23].

Среди основных причин преренального ОПП можно выделить следующие:

- избыточная потеря внеклеточной жидкости со снижением внутрисосудистого объема вследствие кровотечений, рвоты, диареи, а также при ожогах и приеме диуретиков;
- перераспределение объемов жидкостей организма (секвестрация внеклеточной жидкости, или потеря в «третье пространство»), возникающее при циррозах, нефротическом синдроме, острых заболеваниях органов брюшной полости и их осложнениях;
- снижение сердечного выброса – может возникать при поражениях клапанов сердца, миокардите, остром инфаркте миокарда, аритмиях, хронической сердечной недостаточности, тромбоэмболии легочной артерии, тампонаде сердца, тяжелых интоксикациях;
- периферическая вазодилатация – при сепсисе, гипоксемии, анафилактическом шоке, синдроме гиперстимуляции яичников, лечении препаратами интерлейкина-12, интерферона;
- спазм сосудов почек при сепсисе и гиперкальциемии, ингибции синтеза простагландинов (например, использование нестероидных противовоспалительных препаратов), использовании адrenomиметиков;
- дилатация эфферентных артериол, обусловленная действием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента.

Основными причинами ренального ОПП являются:

- острый канальцевый некроз (ОКН);
- окклюзия сосудов почек;
- острый тубулоинтерстициальный нефрит;
- острый гломерулонефрит.

Острый канальцевый некроз (ОКН) является самой частой причиной ОПП, составляя 70%. Выделяют ишемический и токсический тубулонекроз [14].

Ишемический ОКН может быть обусловлен: стойким нарушением гемодинамики при всех состояниях, вызывающих преренальную ОПН, реперфузионным повреждением трансплантированной почки. По данным специальных исследований, доля ишемического ОКН в структуре причин ОПП составляет 50–60%, причем в 20–45% случаев он обусловлен сепсисом [15].

Токсический тубулонекроз составляет 20% случаев ОПП. Он может возникать в результате воздействия лекарственных средств, которые приводят к развитию ОПП в 20–30% [10, 18], экзо- и эндогенных токсинов, в том числе органических пигментов (миоглобин и

гемоглобин) [15, 26]. К более редким причинам ОКН можно отнести: внутриканальцевые отложения при острой уратной нефропатии, множественной миеломе, тяжелой гиперкальциемии, первичном оксалозе, действию сульфаниламидов и флюоридных анестетиков.

Окклюзия сосудов почек возникает при двустороннем тромбозе или эмболии почечных артерий, двустороннем тромбозе почечных вен, тромбозе малых сосудов почек (атеросклероз сосудов почек, тромбоцитическая микроангиопатия, гемолитико-уремический синдром, тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура, антифосфолипидный синдром, послеродовая ОПН, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, склеродермия, злокачественная артериальная гипертензия, радиационный нефрит, системные васкулиты).

Причинами острого тубулоинтерстициального нефрита могут быть лекарственные средства, инфекционные заболевания (лептоспироз, иерсинеоз, псевдотуберкулез, сальмонеллез, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, туберкулез, бруцеллез, фунгальные и паразитарные инфекции и др.), гемобластозы (миеломная болезнь, лимфопролиферативные заболевания), а также различные нарушения иммунного характера (системная красная волчанка, острое отторжение трансплантированной почки).

Среди гломерулонефритов наиболее частой причиной ОПП является экстракапиллярный быстро прогрессирующий гломерулонефрит, включая все 3 его иммунопатогенетических варианта. Несколько реже ОПП является следствием острого постинфекционного эндопролиферативного гломерулонефрита и волчаночного нефрита. Еще реже ОПП развивается при интракапиллярных хронических гломерулонефритах.

Кортикальный некроз возникает при отслойке плаценты, септическом аборте, синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Причинами постренального ОПП являются:

- врожденные аномалии развития мочевыводящих путей;
- приобретенные уropатии, то есть обструктивные нефропатии вследствие почечнокаменной болезни или других причин, нарушающих пассаж мочи по мочеточникам;
- новообразования (простаты, матки, толстого кишечника и др.);
- гинекологические нарушения, затрудняющие пассаж мочи, связанные с беременностью, эндометриозом;
- ретроперитонеальный фиброз (идиопатический, на фоне аневризмы аорты, посттравматический или ятрогенный);
- острая уратная нефропатия;
- прием лекарственных средств (аминокапроновая кислота и сульфаниламиды);
- инфекции (туберкулез, кандидоз, аспергиллез, актиномикоз и др.).

5. Диагноз острого почечного повреждения

Алгоритм постановки диагноза ОПП включает оценку анамнеза, данных физикального, лабораторного и инструментального обследования (1.В).

5.1. ОПП различного происхождения имеет свои особенности течения, однако знание причин возникновения (анамнеза) и клинической картины позволяют в большинстве случаев не пропустить эту патологию. Пациенты должны быть незамедлительно обследованы на предмет выявления причины ОПП, причем особый акцент должен быть сделан на установлении обратимых причин (KDIGO) [12]. Причина ОПП должна быть установлена во всех случаях, когда это возможно (KDIGO) [12], поскольку ведение больных с ОПП должно осуществляться в соответствии со стадией повреждения и его этиологией.

Сбор анамнеза поможет в установлении причины ОПП и направить лечебные мероприятия на прекращение действия повреждающего агента или события (1.В).

При сборе анамнеза у больного с ОПП необходимо выяснить (1.В):

- сведения о заболеваниях почек и артериальной гипертензии в прошлом, данные предыдущих анализов мочи и биохимических анализов крови на креатинин и мочевины (если таковые выполнялись), а также причину выполнения этих исследований;
- события на протяжении ближайших месяцев или недель до развития ОПП, в том числе характер проводившихся оперативных вмешательств, течение и осложнения послеоперационного периода, эпизоды гипотонии и/или кровотечения, сведения о гемотрансфузиях;
- сведения о заболеваниях, предшествовавших развитию ОПП: эпизоды лихорадки и сопутствовавшая им клиническая симптоматика (ознобы, диарея, рвота, запоры, артралгии, артриты, кожные высыпания, похудание), боли в поясничной области, изменение цвета мочи, приступы почечной колики, затруднения мочеиспускания, дизурические явления. Сведения о наблюдении у уролога, гинеколога, онколога;
- сведения о медикаментозном лечении на протяжении ближайших месяцев или недель до развития ОПП (в том числе о полихимиотерапии по поводу злокачественного заболевания, о лечении иАПФ, нестероидными противовоспалительными препаратами, антибиотиками, сульфаниламидами, анальгетиками и др.), об употреблении трав или какого-либо алкоголя, а также о контакте с токсическими веществами;
- получить другие анамнестические сведения, позволяющие выявить или исключить заболевания или патологические состояния, вызывающие ОПП (см. раздел причины ОПП).

5.2. Физикальное обследование должно включать (1.В):

- оценку диуреза с целью выявления олигурии, анурии, полиурии, никтурии;

- визуальную оценку степени гидратации по состоянию кожного покрова и слизистых оболочек, наличию пастозности, отеков; одышки, ортопноэ и т.п.;
- осмотр кожного покрова и видимых слизистых оболочек с оценкой степени их бледности, желтушности, выявление кожных высыпаний, геморрагических проявлений;
- термометрию;
- оценку состояния центральной нервной системы и глазного дна;
- оценку состояния внутренних органов по физикальным данным;
- выявление патологии в легких по данным перкуссии и аускультации (выявление гидроторакса, пневмоторакса, плеврального выпота, пневмонии и пр.);
- оценку состояния сердечно-сосудистой системы по данным перкуссии и аускультации сердца, а также показателям гемодинамики (ЧСС, АД, ЦВД), набуханию шейных вен, парадоксальной пульсации;
- оценку состояния органов брюшной полости, в том числе исключить острую хирургическую патологию, оценить размеры печени и селезенки;
- оценку состояния почек по данным пальпации и обследования поясничной области с целью исключения выбуханий и выявления локальной болезненности в проекции почек, пальпация и перкуссия мочевого пузыря.

5.3. Для постановки диагноза ОПП целесообразно выполнить следующие лабораторные исследования:

- биохимический анализ крови с определением концентрации креатинина, мочевины, калия, натрия, кальция, фосфора, хлоридов и оценкой кислотно-основного состояния (1.А);
- общий анализ мочи (при наличии диуреза) с определением экскреции белка: экскреция белка $\geq 1,0$ г/л характерна для гломерулярного поражения почек; преимущественно тубулоинтерстициальное поражение почек при экскреции белка $< 1,0$ г/л; гнойно-воспалительный процесс при изолированной лейкоцитурии $> 50-100$ в поле зрения, без значительной гематурии (< 20 в поле зрения) (2.С);
- биохимический анализ мочи с определением осмолярности, осмотического концентрационного индекса (отношения осмолярности мочи к осмолярности плазмы крови), концентрационного индекса креатинина (отношения креатинина мочи к креатинину плазмы крови), относительной плотности мочи, концентрации в моче натрия, фракционной экскреции натрия (табл. 4) (2.С);
- общий анализ крови – выявление анемии, тромбоцитопении или тромбоцитоза, лейкоцитоза, либо лейкопении, ускорения СОЭ (2.С);
- определение общего белка и белковых фракций крови (диагностика гиперпротеинемии, гипоальбуминемии, гипер- α_2 и γ -глобулинемии) (2.С);
- при подозрении на нефрологическое заболевание, вызвавшее ОПП, могут быть выполнены иммуно-

логические тесты на комплемент и его 3 и 4 компоненты, криоглобулины, ревматоидный фактор, антитела к ДНК, циркулирующие иммунные комплексы, антинуклеарный фактор, антитела к кардиолипинам, АНЦА (антитела к цитоплазме нейтрофилов) (2.С);

В последние годы в качестве маркера ОПП стал использоваться такой показатель, как NGAL (neutrophil gelatinase – associated lipocalin – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов), который является острофазным белком молекулярной массой 25 кДа, вырабатывается нейтрофилами и эпителиальными клетками различных органов [17]. При развитии ОПП NGAL фильтруется, но не реабсорбируется в проксимальных канальцах и собирательных трубочках. Определение NGAL в плазме крови и моче показали высокую чувствительность в экспериментальных моделях ишемического и нефротоксического повреждения (1.В).

5.4. Для верификации диагноза ОПП целесообразно выполнить следующие инструментальные исследования:

- УЗИ почек (1.В). Для исключения (подтверждения) сосудистой природы ОПП показана доплерография сосудов почек (1.В);
- при подозрении на постренальное ОПП следует выполнить УЗИ мочевого пузыря, предстательной железы, малого таза (1.В). При показаниях выполняется компьютерная томография (КТ) почек, забрюшинного пространства и органов малого таза.

В заключение подчеркнем, что достоверно диагноз ОПП может быть поставлен с уровнем рекомендации (1) и качеством доказательной базы (А) при наличии следующих признаков (KDIGO, [12]):

- увеличение креатинина сыворотки крови 3 0,3 мг/дл (3 26,5 мкмоль/л) в течение 48 часов *или*
- увеличение креатинина сыворотки крови более чем в 1,5 раза от известного или предполагаемого в течение последних 7 дней исходного значения *или*
- диурез менее 0,5 мл/кг/час в течение 6 часов.

5.5. Клиническая картина ОПП неспецифична. Клинические проявления ОПП зависят от этиологии и могут отличаться при прerenальной, ренальной и постренальной ОПП. Клиническая картина определяется, главным образом, клинической симптоматикой заболевания, явившегося ее причиной. В целом следует подчеркнуть латентное развитие ОПП, маскирующееся клинической картиной основного заболевания, так что ранняя ее диагностика возможна только при условии систематического контроля динамики диуреза и показателей уровня креатинина и мочевины в плазме крови. Дополнительную диагностическую роль играет также выявление отклонений показателей других регулируемых почками параметров гомеостаза, таких как гиперкалиемия и метаболический ацидоз. Лишь позднее могут возникать клинические симптомы, обусловленные непосредственно выключением функции почек. При этом такие проявления азотемии, как тошнота и рвота нередко маскируются основным заболеванием, а чаще всего (особенно при поздней диагностике и/или отсут-

ствии специального контроля водного баланса) появляются признаки гипергидратации (пастозность либо отеки подкожной жировой клетчатки) и/или гиперволемии с явлениями застойной сердечной недостаточности, преимущественно по малому кругу кровообращения. В тяжелых случаях развивается отек легких. Обусловленная уремией повышенная кровоточивость приводит к появлению множественных подкожных кровоизлияний различной величины и локализации, которые подчас трудно дифференцировать с клинической картиной основного заболевания.

Алгоритм диагностики ОПП представляется следующим образом (1.В):

- при наличии почечной недостаточности – дифференциальная диагностика ОПП и хронической болезни почек (ХБП);
- подтверждение наличия олигоанурии: исключение обструкции мочевыводящих путей и прerenальной олигоанурии;
- исключение гепаторенального синдрома;
- диагностика или исключение почечного заболевания, приведшего к ОПП (гломерулонефрит, интерстициальный нефрит, васкулит);
- исключение нарушения кровоснабжения почек (тромботическая или эмболическая окклюзия почечных сосудов);
- определение степени выраженности ОПП.

6. Предотвращение и лечение острого почечного повреждения

Профилактика прогрессирования ОПП у большинства больных с нефропатической агрессией определяется возможностью быстро снять воздействие экстраренальных факторов, ведущих к повреждению нефронов.

6.1. Прerenальное ОПП.

Терапия должна быть направлена на устранение причины гипоперфузии почки. Только адекватная, целенаправленная, контролируемая инфузионная терапия позволяет минимизировать риск развития почечного повреждения, а у пациентов с ОПП улучшить результаты лечения [19, 20]. Для точной оценки ОЦК очень большое значение имеет инвазивный контроль гемодинамики, так как у больных в критическом состоянии клиническая оценка функции сердечно-сосудистой системы и внутрисосудистого объема затруднена. При отсутствии геморрагического шока у пациентов с ОПП или риском развития ОПП в качестве начальной терапии для поддержания внутрисосудистого объема рекомендуется использовать, главным образом, изотонические растворы кристаллоидов, а не растворы коллоидов (альбумин или крахмал) (2.В, рекомендации KDIGO 3.1.1.).

В выборе состава замещающих растворов в последние годы преимущество остается за сбалансированными электролитными растворами. По данным крупных исследований, использование растворов гидроксипроксиэтилкрахмала сопровождается двукратным увеличением частоты развития ОПП и является независимым фактором риска потребности в ЗПТ [6, 3, 30, 31].

Медикаментозная терапия диуретиками, факторами роста и антиапоптозными препаратами не показала эффекта в контролируемых исследованиях и в настоящее время не рекомендована для лечения ОПП. Так, по данным крупных исследований, использование растворов гидроксиэтилкрахмала сопровождается двукратным увеличением частоты развития ОПП и является независимым фактором риска потребности в ЗПТ [6, 3, 30, 31]. Не принесли успеха попытки использовать для профилактики и лечения ОПП петлевых диуретиков, маннитола, низких доз допамина (≤ 5 мкг/кг/мин.), фенолдопама, предсердного натрийуретического пептида, рекомбинантного человеческого инсулиноподобного фактора роста-1 [5, 7, 22].

У пациентов с сосудистым шоком при наличии ОПП или риска развития ОПП рекомендуется использовать вазопрессоры в комбинации с растворами (1.С). У больных с высоким риском при подготовке к оперативному вмешательству (2.С), и у больных с септическим шоком (2.С), с целью предотвращения развития или усугубления ОПП предлагается поддержание параметров оксигенации и гемодинамики согласно соответствующим протоколам (рекомендации KDIGO [12] 3.1.2. и 3.1.3.).

6.2. Ренальное ОПП.

Лечение ренального ОПП в значительной мере зависит от характера вызвавшего ОПП заболевания. Терапия ренального ОПП должна включать мероприятия, направленные на лечение заболевания, послужившего причиной ОПП (смотри соответствующие клинические рекомендации), а также на коррекцию и предупреждение осложнений ОПП (гиперкалиемии, гипонатриемии, ацидоза и гиперволемии, при которой может развиваться отек легких).

6.2.1. Коррекция метаболического ацидоза.

Метаболический ацидоз не требует специальной терапии, если pH крови не ниже 7,2, концентрация стандартного бикарбоната составляет более 15 ммоль/л [8].

6.2.2. Коррекция гиперкалиемии.

Гиперкалиемия обычно протекает бессимптомно. Для ее выявления необходимы динамический контроль уровня калия в плазме крови и постоянный ЭКГ-мониторинг. Для экстренной коррекции гиперкалиемии необходимо ввести кальция хлорид (3–5 мл 10% в течение 2 мин.) или кальция глюконат (10 мл 10% в течение 2 мин.). Более продолжительный антигиперкалиемический эффект достигается инфузией раствора глюкозы с инсулином, которую следует начинать после введения глюконата кальция. Обычно с этой целью используется 40% раствор глюкозы в количестве до 300 мл, добавляя 8–12 ЕД инсулина на каждые 100 мл 40% раствора глюкозы. Действие глюконата кальция начинается через 1–2 мин. после введения и продолжается в течение 30–60 мин. Введение глюкозы с инсулином обеспечивает переход калия из плазмы крови в клетку, ее антигиперкалиемический эффект начинается через 5–10 мин. после начала инфузии и продолжается до 4–6 часов [21].

6.2.3. Коррекция гипонатриемии

Нормальный уровень натрия плазмы составляет

135–145 ммоль/л. Умеренная гипонатриемия составляет 125–134 ммоль/л, средняя 120–1124 ммоль/л, тяжелая <120 ммоль/л. Клинические проявления характеризуются слабостью, атаксией, психиатрическими расстройствами, отеком мозга. Умеренная и/или бессимптомная гипонатриемия специальной коррекции не требует. Тяжелая острая, то есть продолжающаяся менее 48 часов, гипонатриемия, особенно при появлении неврологической симптоматики, является показанием к немедленной коррекции введением 0,9% физраствора.

Коррекция гипонатриемии проводится при тщательном контроле динамики неврологической симптоматики и (каждые 1–2 часа) концентрации электролитов в крови и в моче. При этом важно иметь в виду, что скорость повышения концентрации натрия в плазме крови не должна превышать 1,5 ммоль/л в час или 15–20 ммоль/сут. [21].

6.3. Постренальное острое почечное повреждение.

Лечение постренальной ОПП требует обязательного участия уролога. Основная задача терапии – как можно быстрее устранить нарушение оттока мочи, чтобы избежать необратимого повреждения почки. Если обструкция мочевой системы находится на уровне уретры либо шейки мочевого пузыря, обычно достаточно установки трансуретрального катетера. При более высоком уровне обструкции мочевыводительных путей требуется нефростомия. При условии, что период обструкции не был слишком долгим, эти меры обычно приводят к полному восстановлению диуреза, снижению внутриканальцевого давления и восстановлению клубочковой фильтрации. Кроме того, эти меры дают возможность более точного выяснения причины обструкции.

6.4. Контраст-индуцированная нефропатия (КИ-ОПП).

Риск поражения почек рентгеноконтрастными веществами возрастает у лиц старше 55 лет, а также на фоне предшествующего нарушения функции почек, диабетической нефропатии с невровакулярными осложнениями (диабетическая ангиопатия), печеночной недостаточности.

ОПП развивается обычно остро в течение 24 часов после введения рентгеноконтрастного вещества и характеризуется олигурией, хотя она может быть и неолигурической. Исходом обычно является восстановление функции почек, которое происходит, как правило, в течение 2–3 дней. Однако у больных с далеко зашедшей почечной недостаточностью, особенно страдающих диабетической нефропатией, может развиваться терминальная почечная недостаточность, требующая хронического гемодиализа.

У всех больных, которым планируется проведение процедур с внутрисосудистым (внутривенным или внутриартериальным) введением йодсодержащих контрастных веществ, необходимо оценивать риск развития КИ-ОПП и проводить обследование на предмет наличия предсуществующего нарушения функции почек (нет степени). При этом следует рассмотреть возможность использования других визуализирующих методов диагностики у пациентов с высоким риском развития КИ-ОПП (нет степени).

Необходимо использовать минимально возможную дозу контрастных препаратов у пациентов с высоким риском развития ОПП (нет степени).

Не рекомендуется использовать преимущественно изоосмолярные и низкоосмолярные йодсодержащие контрастные вещества у пациентов с риском развития КИ-ОПП (1.В).

У пациентов с риском КИ-ОПП рекомендуется внутривенное восполнение объема физиологическим раствором натрия или растворами натрия бикарбоната, проведение инфузионной терапии предпочтительней, чем отказ от нее (1.А).

Рекомендуется не ограничиваться только энтеральным введением жидкости больным с риском развития КИ-ОПП (1.С). У пациентов с повышенным риском развития КИ-ОПП рекомендуется использовать пероральную терапию N-АЦ в сочетании с внутривенным введением изотонических растворов кристаллоидов (2.Д).

У пациентов с повышенным риском развития КИ-ОПП предлагается не использовать в профилактических целях (для удаления контрастных препаратов) интермиттирующий гемодиализ (ИГД) или гемофильтрацию (ГФ) (2.С) [12].

7. Заместительная почечная терапия при ОПП

Методы заместительной терапии ОПП подразделяют на экстракорпоральные (прерывистые, продолжительные, продленные) и интракорпоральные – ручной и аппаратный перитонеальный диализ (ПД).

Прерывистые методы проводятся ежедневно по 2–4 часа. К ним относят гемодиализ, гемофильтрацию, гемодиализацию.

Продолжительные методы, проводимые практически круглосуточно в течение нескольких дней или даже недель, представлены продолжительной вено-венозной (артерио-венозной) гемофильтрацией, продолжительным вено-венозным (артерио-венозным) гемодиализом, продолжительной вено-венозной (артерио-венозной) гемодиализацией, медленной продолжительной вено-венозной (артерио-венозной) ультрафильтрацией. Продолжительные методы, уступая прерывистым в скорости, обеспечивают медленное, но постоянное поддержание гомеостаза без значительных колебаний гидратации и токсемии. Наиболее часто применяют продолжительную вено-венозную гемофильтрацию или гемодиализацию.

Продленные методы имеют сходную с непрерывными интенсивность, но меньший стрессорный эффект и проводятся по 8–12 час в сутки.

Перитонеальный диализ (ПД) в сравнении с другими продолжительными методами диализной терапии ОПП отличается простотой, доступностью, отсутствием необходимости поддерживать искусственную гемофилию. К недостаткам его можно отнести сравнительно невысокие клиренсы токсинов и иногда недостаточную ультрафильтрацию, что вполне преодолимо интенсификацией процедуры и применением аппаратного перитонеально-

го диализа. Следует также иметь в виду опасность инфекционных осложнений и малоподвижность больного.

Относительно сроков начала заместительной почечной терапии при ОПП следует предположить необходимость более раннего начала ЗПТ (нет степени). Так, в 2013 году опубликованы результаты исследования, проведенного в 191 ОРИТ США [24]. Позднее начало ЗПТ (через 39,5–67,4 часов от момента определения максимального уровня креатинина) сопровождалось достоверным увеличением летальности. Относительный риск смерти у больных со стартом ЗПТ на 2 стадии ОПП составил 1,76 (1,40–2,22), 3 стадии – 2,20 (1,79–2,71).

Требующие немедленного замещения почечных функций считаются больные, которые имеют следующие клинические и лабораторные показатели (критические) показатели (нет степени):

- олигоанурия в течение более 3 сут.;
- развивающийся отек легкого или головного мозга;
- выраженный уремический синдром;
- гиперкалиемия более 6,5 ммоль/л плазмы крови;
- концентрация мочевины плазмы >36 ммоль/л с приростом более 5 ммоль/л/сутки;
- снижение уровня SB до 8–10 ммоль/л плазмы или BE более 14–16 ммоль/л, pH<7,15.

Показания к началу заместительной почечной терапии суммированы в таблице 5.

ЗПТ должна быть начата немедленно, как только выявляются опасные для жизни нарушения водного и электролитного баланса, а также кислотно-щелочного равновесия (нет степени).

Решение о начале ЗПТ должно приниматься не только на основании показателей мочевины и креатинина плазмы крови, но, в большей мере на оценке динамики лабораторных данных и на основании всестороннего анализа клинической ситуации в целом (нет степени).

ЗПТ следует прекращать, если она более не требуется, или в тех случаях, когда функция почек восстановилась до уровня, соответствующего потребностям пациента или, когда ЗПТ более не согласуется с целями терапии (нет степени).

Не рекомендуется использовать диуретики для ускорения восстановления функции почек или для уменьшения длительности и частоты процедур ЗПТ (2.В).

Решение об антикоагуляции при проведении ЗПТ у пациентов с ОПП должно основываться на оценке потенциального риска и пользы антикоагулянтов (нет степени).

Рекомендуется использовать антикоагуляцию при проведении ЗПТ у больных с ОПП, не имеющих повышенного риска кровотечений или нарушений коагуляции и не получающих (к моменту начала ЗПТ) системную антикоагуляционную терапию. (1.В).

Для больных без высокого риска кровотечения или нарушений коагуляции, и не получающих эффективную системную антикоагуляционную терапию предлагается следующее:

- для антикоагуляции при проведении интермиттирующей ЗПТ рекомендуется использовать нефракционированный или низкомолекулярный

Таблица 5. Показания к началу заместительной почечной терапии

Рекомендации KDIGO [12]	
5.1.1. ЗПТ должна быть начата немедленно, как только выявляются опасные для жизни нарушения водного и электролитного баланса, а также кислотно-щелочного равновесия (нет степени).	
5.1.2. Решение о начале ЗПТ должно приниматься не только на основании показателей мочевины и креатинина плазмы крови, но в большей мере на оценке динамики лабораторных данных и на основании всестороннего анализа клинической ситуации в целом (нет степени).	
Абсолютные показания к началу ЗПТ [2]	
Категория	Характеристика
Азотемия	Уровень мочевины в плазме ≥ 36 ммоль/л
Уремические осложнения	Энцефалопатия, перикардит
Гиперкалиемия	$\geq 6,5$ ммоль/л и/или изменения на ЭКГ
Гипермагниемия	≥ 4 ммоль/л и/или анурия/отсутствие глубоких сухожильных рефлексов
Ацидоз	$pH \leq 7,15$
Олигоанурия	Диурез < 200 мл/12 час или анурия
Перегрузка объемом	Резистентные отеки (особенно отек легких, мозга) у больных ОПП
Экзогенные отравления	Элиминация диализируемого яда
Тяжелое и/или быстро прогрессирующее ОПП	3 стадия ОПП (KDIGO)
«Внепочечные» показания к началу ЗПТ	
Нозологии	Эффективность
Тяжелый сепсис, тяжелый острый панкреатит, тяжелые ожоги, острый респираторный дистресс синдром, кардиохирургические вмешательства, тяжелая сочетанная травма, гепаторенальный синдром, синдром полиорганной недостаточности	Коррекция водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного равновесия
	Коррекция системного воспаления, гиперкатаболизма, тяжелых нарушений терморегуляции
Рабдомиолиз	Элиминация миоглобина, фосфатов, пуринов
<p>гепарин (предпочтительней, чем другие антикоагулянты) (1.C);</p> <ul style="list-style-type: none"> при продленной ЗПТ предлагается использовать регионарную антикоагуляцию цитратом (предпочтительней, чем применение гепарина) для тех больных, кто не имеет противопоказаний для введения цитрата (2.B); у пациентов, имеющих противопоказания для введения цитрата, предлагается при проведении ЗПТ использовать нефракционированный или низкомолекулярный гепарин (предпочтительней, чем другие антикоагулянты) (2.C). <p>Для пациентов с повышенным риском кровотечения, не получающим антикоагуляцию, предлагается следующее для проведения антикоагуляции при ЗПТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> использовать регионарную цитратную антикоагуляцию (предпочтительней, проведение ПЗПТ без антикоагуляции) для тех больных, кто не имеет противопоказаний для введения цитрата (2.C); избегать применения регионарной гепаринизации при проведении ЗПТ у пациентов с повышенным риском кровотечения (2.C). <p>У пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией (ГИТ) любое введение гепарина должно быть прекращено. Этим больным рекоменду-</p>	<p>ется использование прямых ингибиторов тромбина (таких как арготромбан) или ингибиторов фактора X-a (таких как данапароид или фондапаринукс). Использование этих препаратов при ГИТ предпочтительней, чем применение других антикоагулянтов или чем проведение ЗПТ без антикоагуляции (1.A). У пациентов с ГИТ, не имеющих тяжелой печеночной недостаточности, при проведении ЗПТ предлагается использовать арготромбан (предпочтительней, чем другие ингибиторы тромбина или ингибиторы фактора X-a) (2.C).</p> <p>Начинать проведение ЗПТ пациентам с ОПП следует через стандартный центральный венозный двухпросветный катетер (предпочтительней, чем использование в качестве первого доступа туннельного манжеточного катетера) (2.D). При выборе точки для имплантации диализного катетера следует выбирать вены в следующем порядке: (нет градации):</p> <ul style="list-style-type: none"> в первую очередь правая югулярная вена; во вторую очередь бедренная вена; в третью очередь левая югулярная вена; лишь в последнюю очередь – подключичная вена с доминантной стороны. <p>Рекомендуется устанавливать центральный венозный катетер при помощи ультразвукового наведения (1.A).</p>

При имплантации диализного катетера во внутреннюю яремную или подключичную вену рекомендуется проводить диагностическую рентгенографию органов грудной клетки сразу после установки катетера и перед первым его использованием (1.В).

При ОПП, требующем проведения ЗПТ, не рекомендуется использовать антибактериальные замки для предотвращения катетер-ассоциированной инфекции в нетуннелированных диализных катетерах (2.С).

При проведении ИГД и ПЗПТ у больных с ОПП рекомендуется использовать диализаторы с биосовместимыми мембранами (2.С). Следует использовать продленную и интермиттирующую ЗПТ в качестве взаимодополняющих методов у пациентов с ОПП (нет степени).

У пациентов с нестабильной гемодинамикой рекомендуется отдавать предпочтение продленным методам ЗПТ, а не стандартным интермиттирующим методикам ЗПТ (2.В).

Предлагается использовать ПЗПТ (предпочтительней, чем интермиттирующие методики ЗПТ) у пациентов с ОПП и острым повреждением головного мозга, или имеющих другие причины для повышения внутричерепного давления или генерализованного отека головного мозга (2.В).

Рекомендуется использовать бикарбонат (предпочтительней, чем лактат) в качестве буфера в диализате и замещающей жидкости для ЗПТ у пациентов с ОПП (2.С). Следует также использовать бикарбонат (предпочтительней, чем лактат) в качестве буфера в диализате и замещающей жидкости для ЗПТ у пациентов с ОПП и циркуляторным шоком. (1.В), а также у пациентов с ОПП и печеночной недостаточностью и/или лактат-ацидозом (2.В).

Режимы ЗПТ должны обеспечивать такую коррекцию кислотно-щелочного равновесия, электролитного и водного баланса, которая будет отвечать нуждам пациентов (нет градации). При проведении ЗПТ у пациентов с ОПП рекомендуется обеспечивать Kt/V – 3,9 в неделю для интермиттирующих или продленных режимов (1.А).

При проведении ПЗПТ у пациентов с ОПП следует стремиться достигать обеспеченного объема эффлюэнта 20–25 мл/кг/час (1.А), для чего на практике необходимо назначение большего расчетного объема эффлюэнта (нет степени).

У больных с синдромом полиорганной недостаточности (СПОН), составным компонентом которого является ОПП, следует предусмотреть необходимость проведения (1.В):

- плазмафереза, каскадного плазмафереза;
- селективных фильтрационно-сорбционных методик экстракорпоральной гемокоррекции (селективная сорбция эндотоксинов грамотрицательных бактерий, селективная сорбция цитокинов, селективная сорбция билирубина и желчных кислот и др.);
- методик замещения детоксикационной функции печени (MARS или Prometheus).

8. Профилактика ОПП и прогноз

Острое почечное повреждение сопровождается крайне неблагоприятными отдаленными результатами. Как показало недавнее рандомизированное исследование, проведенное в Дании (Gammelager H., и соавт., 2012 г.), летальность после выписки из стационара в течение первого года для пациентов без ОПП составила 10,7%, для пациентов, перенесших ОПП, возростала до 23,2%.

Выявление пациентов высокого риска, раннее начало целенаправленной терапии, возможно, будет способствовать улучшению результатов лечения. Необходимо учитывать суммирование рисков, например, назначение нефротоксичных препаратов пациенту пожилого возраста с гиповолемией. В рекомендациях KDIGO [12] указано на важность контроля уровня гликемии, нутриционного статуса, потребности в белках, особенно во время проведения постоянной заместительной почечной терапии (максимально до 1,7 г/кг/сут.).

Исходя из данных рандомизированных, контролируемых исследований в настоящий момент, кроме введения кристаллоидных растворов до и после введения рентгеноконтрастных препаратов [12], нет убедительных данных о возможности медикаментозной профилактики и лечения ОПП. В то же время, становится ясно, что только адекватная, целенаправленная, контролируемая инфузионная терапия позволяет минимизировать риск развития почечного повреждения, а у пациентов с ОПП улучшить результаты лечения [19, 20].

Факторы риска развития ОПП, которые необходимо учитывать, можно разделить на три группы.

Во-первых, это предрасполагающие факторы и предшествующие заболевания. К этой группе относятся мужской пол, пожилой возраст, гипоальбуминемия. Наличие в анамнезе сахарного диабета, хронической почечной, печеночной, сердечной недостаточности и сосудистой патологии также являются факторами риска развития ОПП.

Во-вторых, – факторы, обусловленные критическим состоянием и синдромом полиорганной недостаточности (СПОН).

К третьей группе факторов относится применение нефротоксичных препаратов, таких как рентгеноконтрастные вещества, антибиотики, противогрибковые, противовирусные и химиотерапевтические препараты, которые приводят к развитию ОПП в 20–30% [10, 18].

Прогноз зависит от тяжести основного заболевания и выраженности ОПП. Прогноз ухудшается при недостаточности других органов и систем. При неосложненном течении вероятность полного восстановления функций почек у больных, переживших один эпизод ОПП, составляет 90% в течение последующих 6 недель. Полное восстановление функций почек после ОПП отмечают в 35–40% случаев, частичное – в 10–15%, переход в ХБП – в 1–3% случаев.

Все больные, перенесшие ОПП, должны включаться в группу риска и находиться под постоянным наблюдением нефролога (1.А). ■

Список литературы

1. Ali T, Khan I, Simpson W. et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study // J Am Soc Nephrol. 2007. Vol. 18. P. 1292–1298.
2. Bagshaw S.M., Cruz D.N., Gibney R.T., Ronco C. A proposed algorithm for initiation of renal replacement therapy in adult critically ill patients // Crit Care. 2009. Vol. 13. P. 317.
3. Bellomo R. Fluid administration and the kidney // Curr Opin Crit Care. 2013. Vol. 19. P. 308–314.
4. Bellomo R., Ronco C., Kellum J. et al. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group // Crit Care. 2004. Vol. 8. P. 204–212.
5. Cogliati A.A., Vellutini R., Nardini A. et al. Fenoldopam infusion for renal protection in high-risk cardiac surgery patients: a randomized clinical study // J Cardiothorac Vasc Anesth. 2007. Vol. 21. P. 847–850.
6. Ertmer C., Rehberg S., Van Aken H. et al. Relevance of non-albumin colloids in intensive care medicine // Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2009. Vol. 23. P. 193–212.
7. Friedrich J.O., Adhikari N., Herridge M.S., Beyene J. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death // Ann Intern Med. 2005. Vol. 142. P. 510–524.
8. Gohanson R.J., Feehally J. Comprehensive Clinical Nephrology; Mosby – Edinburgh: 2003. P. 200–201.
9. Hack C.E., Zeerleder S. The endothelium in sepsis: Sours of and a target for inflammation Crit Care Med, 2001. Vol. 29 (Suppl). P. S21–S27.
10. Izzedine H., Launay-Vacher V., Deray G. Antiviral drug-induced nephrotoxicity // Am J Kidney Dis. 2005. Vol. 45. P. 804–817.
11. Kellum J.A., Mehta R.L., Angus D.C. et al. The first international consensus conference on continuous renal replacement therapy // Kidney Int. 2002. Vol. 62. P. 1855–1863.
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // Kidney Int Suppl. 2012. Vol. 2. P. 1–126.
13. Kwon O., Phillips C.L., Molitoris B.A. Ischemia induces alterations in actin filaments in renal vascular smooth muscle cells. Am J Physiology Renal Physiology, 2002. Vol. 282: F1012–F1019.
14. Liaño F., Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. Kidney Int, 1996. Vol. 50. P. 811–818.
15. Mehta R.L., Pascual M.T., Soroko S. et al. Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD). Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: The PICARD experience, Kidney Int, 2004. Vol. 66. P. 1613–1621.
16. Nishida M., Ieshima M., Konishi F. et al. Role of endothelin B receptor in the pathogenesis of ischemic acute renal failure. J Cardiovasc Pharmacol, 2002. Vol. 40. P. 586–593.
17. Parikh C.R., Jani A., Mishra J., et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation // Am J Transplant. 2006. Vol. 6. P. 1639–1645.
18. Perazella M.A. Drug-induced renal failure: update on new medications and unique mechanisms of nephrotoxicity // Am J Med Sci. 2003. Vol. 325. P. 349–362.
19. Prowle J.R., Chua H.R., Bagshaw S.M., Bellomo R. Clinical review: Volume of fluid resuscitation and the incidence of acute kidney injury – a systematic review // Critical Care. 2012. Vol. 16. P. 230.
20. Prowle J.R., Echeverri J.E., Ligabo E.V. et al. Fluid balance and acute kidney injury. // Nat Rev Nephrol. 2010. Vol. 6. P. 107–115.
21. Schrier R.W. Renal and electrolyte disorders. 2003. P. 437–443.
22. Sward K., Valsson F., Odencrants P. et al. Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure: a randomized placebocontrolled trial // Crit Care Med. 2004. Vol. 32. P. 1310–1315.
23. Thadhani R., Pascual M., Bonventre J.V. Medical progress – Acute renal failure. N Engl J Med, 1996. Vol. 334. P. 1448–1460.
24. Thakar C.V., Christianson A., Almenoff P. et al. Degree of Acute Kidney Injury before Dialysis Initiation and Hospital Mortality in Critically ill Patients // Int J Nephrol. 2013. Vol. 2013. Article ID 827459.
25. Thakar C.V., Christianson A., Freyberg R. et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study // Crit Care Med. 2009. Vol. 37. P. 2552–2558.
26. Uchino S., Kellum J.A., Bellomo R. et al. Acute renal failure in critically ill patients: A multinational multicenter study. JAMA, 2005. Vol. 294. P. 813–818.
27. Waika S.S., Curhan G.C., Wald R., McCarthy E.P., Chertow G.M. Declining mortality in patients with ARF, 1988 to 2002. J Am Soc Nephrol, 2006. Vol. 17. P. 1143–1150.
28. Waikar S.S., Curhan G.C., Wald R. et al. Declining Mortality in Patients with Acute Renal Failure, 1988 to 2002 // J Am Soc Nephrol. 2006. Vol. 17. P. 1143–1150.
29. Wang H.E., Muntner P., Chertow G.M. et al. Acute Kidney Injury and Mortality in Hospitalized Patients // Am J Nephrol. 2012. Vol. 35. P. 349–355.
30. Wiedermann C.J. Systematic review of randomized clinical trials on the use of hydroxyethyl starch for fluid management in sepsis // BMC Emerg Med. 2008. Vol. 8. P. 1.
31. Wiedermann C.J., Dünzendorfer S., Gaioni L.U. et al. Hyperoncotic colloids and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized trials // Crit Care. 2010. Vol. 14. P. 191.

Источник: nonr.ru, boris.bikbov.ru

Ликопид®

таблетки 1 мг

Показания к применению

Дети с 3-х лет и взрослые:

- хронические, рецидивирующие инфекции верхних и нижних дыхательных путей в стадии обострения и в стадии ремиссии
- острые и хронические гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей (псориаз, фурункулез и другие)
- герпетическая инфекция

Профилактический прием (взрослые):

- профилактика и снижение сезонной заболеваемости ОРЗ и частоты обострений хронических заболеваний ЛОР-органов, верхних и нижних дыхательных путей

Способ применения и дозы

Ликопид® в дозировке 1 мг применяют внутрь или сублингвально натошак. При пропуске приема препарата, если прошло не более 12 часов от запланированного времени, можно принять пропущенную дозу; в случае, если прошло более 12 часов от запланированного времени приема, необходимо принять только следующую по схеме дозу и не принимать пропущенную.

Дети (с 3-х лет) и взрослые:

- Острые и хронические гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей (псориаз, фурункулез и другие): детям по 1 мг 1 раз в сутки под язык в течение 10 дней; взрослым по 2 мг 2-3 раза в сутки под язык в течение 10 дней.
- Хронические, рецидивирующие инфекции верхних и нижних дыхательных путей (в стадии обострения и в стадии ремиссии): детям Ликопид® назначают 3 курсами по 1 мг 1 раз в сутки под язык в течение 10 дней, с перерывом между курсами в 20 дней; взрослым по 2 мг 1 раз в сутки под язык в течение 10 дней.
- Герпетическая инфекция: детям по 1 мг 3 раза в сутки под язык в течение 10 дней; взрослым по 2 мг 3 раза в сутки под язык в течение 10 дней.

Профилактика:

Взрослые (старше 18-ти лет):

- для профилактики или снижения сезонной заболеваемости ОРЗ и частоты обострений заболеваний ЛОР-органов, верхних и нижних дыхательных путей Ликопид® принимают по 1 мг 3 раза в сутки под язык в течение 10 дней.

Лекарственные взаимодействия

Препарат повышает эффективность противомикробных препаратов, отмечается синергизм в отношении противовирусных и противогрибковых препаратов. Антациды и сорбенты значительно снижают биодоступность препарата. Глюкокортикостероиды снижают биологический эффект Ликопида®.

Состав

Активное вещество - глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) 1,0 мг, вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, сахар (сахароза), крахмал картофельный, метилцеллюлоза, кальция стеарат.

Особые указания

Каждая таблетка Ликопид® 1 мг содержит сахарозу в количестве 0,00042 х.е. (хлебных единиц), что следует учитывать пациентам с сахарным диабетом. Каждая таблетка Ликопид® 1 мг содержит 0,074 грамма лактозы, что следует учитывать больным, страдающим гиполактазией (непереносимость лактозы, при котором в организме наблюдается снижение уровня лактазы – фермента, необходимого для переваривания лактозы).

Противопоказания

- индивидуальная повышенная чувствительность к препарату
- беременность и лактация
- аутоиммунный тиреоидит в фазе обострения
- состояния, сопровождающиеся фебрильной температурой (>38°C) на момент приема препарата
- редко встречающиеся врожденные нарушения обмена веществ: алактазия, галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы, непереносимость сахарозы, непереносимость фруктозы, дефицит суфразималазы.

Побочные действия

Часто (1-10%):

- в начале лечения может отмечаться кратковременное повышение температуры тела до субфебрильных значений (до 37,9°C), что не является показанием к отмене препарата; чаще всего вышеописанный побочный эффект наблюдается при приеме таблеток Ликопид® в высоких дозах (20 мг).

Редко (0,01-0,1%):

- кратковременное повышение температуры тела до фебрильных значений (>38,0°C). При повышении температуры тела больше 38,0°C возможен прием жаропонижающих средств, что не снижает фармакологических эффектов таблеток Ликопид®.

Очень редко (меньше 0,01%):

- для дозировки 1 мг.
- диарея

Условия отпуска из аптек – по рецепту врача.

Перед назначением и применением внимательно прочтите инструкцию по медицинскому применению.

Регистрационное удостоверение:

PK-ЛС-5№010764 07.12.2012 г.

Разрешение на рекламу № №4126 от 22.05.2013 г.

Товар сертифицирован

За подробной информацией обращайтесь:

ТОО «Extra 5» Республика Казахстан, г. Алматы, мкр. 9, д. 34/57

E-mail: extra5@inbox.ru

тел.: +7 (727) 328 38 74



Производитель: ЗАО «Петтек»
117997, Москва, ул. Мельнико-Малкина, 18/10
т.ф. +7 (495) 3307458
pettek@pettek.ru www.pettek.ru

Репродуктивная инфектология XXI века

Сложные вопросы инфекционного контроля в акушерстве и гинекологии

Когда я поднимаюсь со стула, со мной встает в 10 раз большее количество бактериальных клеток, чем моих собственных.

Брюс Биррен



Еще не все успели осознать, что уже более двух лет¹ мы живем в условиях совершенно новой идеологии, принципиально отличающейся от прежнего линейного примитивизма «нашел врага – убей его». Такая идеологическая линейность главенствовала и в подходах по отношению к микроорганизмам, способным вызывать (или не вызывать) воспалительные заболевания в урогенитальном тракте.

В противовес все большее значение приобретает терапевтическая прерогатива воссоздания биотопа, свойственного организму человека, как главенствующая цель лечения. Если в 2011 году эксперты ВОЗ говорили о 1300 облигатных для человека микроорганизмах, то через год эта цифра возросла в несколько раз – до 10 000. И что совершенно потрясает: объем генетического материала микробиома человека в 360 раз превышает собственную производительность человеческого организма.

О значении новых трендов и ближайших угрозах в репродуктивной инфектологии в интервью с заслуженным деятелем науки РФ, профессором В.Е. Радзинским

– Уважаемый Виктор Евсеевич, скажите, как бы Вы ответили на вопрос, возникший в связи с этими обстоятельствами: микроорганизмы живут в нас или мы выступаем термостатами для их существования, перенося их с места на место и предоставляя им «кров и пищу»?

– Скорее всего верны оба мнения. Тут что важно? Что мы не можем друг без друга, мы – единое целое. Завершившийся 5-летний проект «Микробиом человека» как раз эту мысль выдвинул на первый план: микроорганизмов в нашем теле колоссально много – как в количественном отношении, так и в генетическом. Основной целью проекта стала невозможная ранее ревизия видового и количественного состава всей микробиоты

здорового человеческого организма. Самый важный для нас, акушеров-гинекологов (впрочем, как и для всех остальных специалистов), вывод – отношение к микроорганизмам, населяющим человеческий организм, нужно пересматривать. Без генетического материала, который микробиота «предоставляет нам в аренду», невозможно существование человеческой популяции как таковой.

– Каковы главные, с Вашей точки зрения, результаты исследования? Что они значат для врачей-практиков?

– Судите сами, вот всего несколько доказанных фактов: в теле одного человека живет 100 триллионов бактерий, а на одну клетку человека приходится 10 бак-

¹ В августе 2012 года появились сразу 15 публикаций по итогам масштабного проекта «Микробиом человека», см. статью «Микробиом человека: наш второй геном» // StatusPraesens. 2012. №3(16). С. 9–15.

терий. Бактериальных генов в нас в 360 раз больше, чем собственных. Удивляет и общая бактериальная масса – около 3 кг. Далеко не в последнюю очередь эти цифры соотносятся с репродуктивной системой: изничтожим все 10 тыс. микроорганизмов – и пациентка останется фактически без защиты от внешних воздействий. Поскольку женщина живет в нестерильном мире, опустевшая «питательная ниша» мгновенно заселится чем попало – и уж точно не теми бактериями, которым положено проживать в здоровом влагилице. Вот и получается, что прежняя идеология достижения «стерильности» нижних половых путей, которая доминировала раньше, в наши дни мало того что не актуальна – она вредна.

К сожалению, многие наши коллеги до сих пор пребывают в уверенности, что с микрофлорой влагилица необходимо бороться любыми способами, хотя с позиций сегодняшних гораздо правильнее о вагинальной микрофлоре заботиться. Пожалуй, пора вводить понятие «патологической» и «здоровой» вагинальной микробиоты, ведь в конечном итоге любая вагинальная инфекция должна восприниматься врачом именно с этих позиций: в качестве главной лечебной цели он должен добиться трансформации патологической вагинальной микробиоты в здоровую. Это и будет лечением. Кстати, как раз поэтому назначение дезинфектантов, извращающих кислотность влагилицного содержимого и делающих ее щелочной, следует признать совершенно нефизиологичным.

– А какие проблемы репродуктивной инфектологии в целом Вы считаете ключевыми?

– Их действительно немало – около 70% всей работы акушера-гинеколога так или иначе связано с инфекциями. К числу наиболее острых следует причислить те, которые напрямую связаны с материнской заболеваемостью и смертностью. Во-первых, это формирование патологических биоценозов вследствие необоснованного лечения несуществующих заболеваний (фактически – неправильной трактовки результатов лабораторных исследований). «Уреаплазмоз», «микоплазмоз» – этих болезней нет в МКБ-10. К сожалению, особенно часто их «лечение» практикуют у беременных, когда врач обязательно хочет привнести что-нибудь «очищающее», «санирующее» во влагилице, а на самом деле происходит тот самый страшный сбой в динамическом равновесии микроорганизмов. Кстати, к вопросу полипрагмазии можно отнести и применение медикаментов без должной доказательной базы, особенно в отношении беременных, увлечение глюкокортикоидами с последующим неминуемым развитием иммунодепрессии. Во-вторых (и острее этой проблемы действительно не найти в репродуктивной инфектологии), это отказ от восстановления зубиоза после противомикробной и антимикотической терапии – вопрос, уже навязший на зубах. В-третьих, много организационных сложностей, например, далеко не лучшим образом сказывается на показателях инфекционной заболеваемости женщин необоснованная госпитализация в отделение патологии беременных и стационарная агрессия в достижении «стерильности»

влагилица (бессмысленная «санация» при нормальном биоценозе). Бритье лобка и подмышечных впадин, столь распространенное до сих пор (кстати, веских причин, помимо удобства докторов, мы пока не услышали), нарушает естественный микроклимат и удаляет большой пул необходимых бактерий. А результаты мы видим уже по статистике послеродовых инфекционных осложнений. Поэтому нельзя еще раз не напомнить, что «родильная горячка» унесла на планете Земля жизнью больше, чем все пандемии, вместе взятые.

– Вопрос материнской смертности, безусловно, один из самых обсуждаемых в профессиональном сообществе. И хотя этот показатель снижается, однако септические осложнения все еще занимают заметное место. Как Вы думаете, есть ли шанс победить сепсис и свести к минимуму его присутствие в структуре причин материнской смертности?

– Здесь все непросто. Хотя в конце XX века наметилась мировая тенденция к улучшению показателей материнской смертности от «родильной горячки», однако к началу третьего тысячелетия процесс снижения замер. В мире материнская смертность, по данным 2010 года, достигла минимума в 287 тыс., что само по себе весьма неплохой показатель, поскольку до этого самый благоприятный уровень составлял 358 тыс. Но из чего складывается полученная цифра материнской смертности? 15% – послеродовый сепсис, 10% – от последствий аборта. Однако тут следует пояснить, что от самого аборта пациентки не умирают – они погибают от последствий аборта, из которых 85% приходится на септические осложнения, а 15% – на кровотечения. Простая арифметика: четверть всех материнских смертей происходит в результате инфекционных процессов. И это относится не только к беременным и родильницам. В США ежегодно умирают от сепсиса 500 тыс. человек, столько же в Европе. От 30 до 90% диагнозов «септический шок» становятся фатальными для пациентов. Применение иммуностропных средств, равно как и эфферентная терапия, и иммуноглобулины (еще 15 лет назад они казались нам спасением) проблему сепсиса не решили.

В 2012 году в структуре материнской смертности россиянок послеродовой и послеабортный сепсис составили по 5,6%. И это отражает хорошую динамику: вплоть до 2002 года сепсис лидировал в списке причин смерти, к 2006 году он переместился на 2-е место, в 2008-м – на 3-е и, наконец, занял 4-е место в 2012 году. И это в самом деле радует, этим можно гордиться.

Как можно дальше менять ситуацию? Например, повсеместно внедрять одно из наиболее прогрессивных достижений санитарной эпидемиологии – пропуск в смотровую только через процедуру мытья рук. Уже сегодня ряд перинатальных центров может похвастаться установкой фотоэлементов, фиксирующих эту простую процедуру и лишь после нее открывающих дверь. Диспенсеры с жидким мылом вместо плавающего в мыльни-

це обмылка, одноразовые полотенца вместо обычных «вафельных» (страшный разносчик госпитальной микрофлоры), рычажные смесители вместо привычных кранов – тонкостей много, однако результат отличный. В XXI веке нам нужно учиться мыть руки – осваивать технику правильного мытья, тренировать азы самодисциплины. Кстати, это не только в России – по всему миру большая проблема. В США «втихую» поставили видеокамеру над раковиной при входе в отделение реанимации, 4 мес. наблюдали: знаете, сколько врачей мыли руки? 10%! Им показали камеру – еще через 4 мес. руки стали мыть 80%, через год с небольшим – 88%. Но и оставшихся 12% достаточно для распространения внутрибольничной инфекции. А ведь именно в больницах супербактерии уже реальный бич!

Именно поэтому наше ближайшее будущее – это агитационные листовки о том, что чистые руки спасают жизнь, это одноразовые диспенсеры для мыла и одноразовые же полотенца. Все еще проблемный момент – мобильные телефоны, имеющие микробную обсемененность в 5 раз большую, чем крышка унитаза.

– Вы сами упомянули о супербактериях. Чего нам ждать? Всплеска материнской смертности?

– Весьма и весьма показателен информационный бюллетень ВОЗ 2011 года, где опубликованы неутешительные для врачебного сообщества данные: ежегодно в странах Евросоюза, Норвегии и Исландии погибают от бактерий, устойчивых к антибиотикам, около 25 тыс. человек, причем большинство – от госпитальных инфекций. Супербактерии, о появлении которых говорили как о весьма далекой перспективе, уже вошли в нашу повседневность. Самый последний пример – смерть Нельсона Манделы от внутрибольничной пневмонии. А на прошедшей конференции по инфекциям в акушерстве и гинекологии мы разбирали совершенно кошмарный случай смерти роженицы в Ростове: ее последовательно спасли от тромбозомболии околоплодными водами, послеродового кровотечения (вернули ей около 15 л. потерянной крови), ДВС-синдрома, а умерла она через неделю от сепсиса. Впервые в России документально подтвержденная материнская смерть от супербактерии – ни один антибиотик против нее не подействовал; Институт Гамалеи подтвердил полирезистентность. Главное, что при обсуждении случая на конгрессе все разводили руками: что делать в этой ситуации? А ничего не сделаешь... Тут поможет только научный поиск и профилактика: к антибиотикам нужно очень рачительно относиться – для того мы утвердили на конференции «Кодекс врача, назначающего антибиотик»². Так что всплеск материнской смертности возможен, конечно, хотя по всему миру, даже в странах с очень широкой распространенностью супербактерий, пока этой проблемы явно нет – супермикробы пока «осваивают» нишу пневмоний: там смертей много.

На этом фоне, кстати, появились совершенно неожиданные, но интересные факты для решения такой непростой задачи, например солодка. Оказалось – и доказательная база опубликована в текущем году, – что глицирризиновая кислота из солодки бактерицидно воздействует на метициллин-устойчивый золотистый стафилококк.

– Вы как-то упомянули о новых данных по взаимосвязи грудного молока и супермикробов. Особенно актуально это в свете возрождающейся популярности грудного вскармливания. Расскажите, пожалуйста, подробнее.

– Да, для всякого здравомыслящего специалиста преимущества и ценность грудного вскармливания вполне очевидны, однако в 2012 году появились совершенно потрясающие данные. Выяснилось, что грудное молоко обладает бактерицидной активностью в отношении некоторых возбудителей респираторных заболеваний, включая *Streptococcus pneumoniae*, усиливает действие антибиотиков широкого спектра действия (метициллина, ванкомицина, гентамицина, эритромицина), что делает реальной борьбу с метициллин-устойчивым стафилококком и полимикробными ассоциациями, включая биопленки. Грудное молоко выступает адьювантом, к которому бактерии не могут приобрести устойчивость в принципе. Белки грудного молока настолько губительны, что буквально «взрывают» бактерии, обеспечивая приток ионов и воды внутрь бактериальной клетки.

– Одна из важных проблем – инфекции у беременных. Что, с Вашей точки зрения, здесь особенно важно?

– В первую очередь растущее понимание глобальности инфекционных угроз как для женщины, так и для плода. Четко доказана опасность для беременной даже бактериального вагиноза, не говоря уже о таких серьезных проблемах, как хламидийная инфекция, гонкокки. Последствия подобных инфекций – главное содержание ночных кошмаров врачей-акушеров: послеродовые эндометриты, сепсисы, внутриутробные инфекции плода. Однако инфекционная природа доказана даже у досрочного завершения беременности: как при невынашивании, так и при недонашивании. Преждевременные роды – реальность нынешних перинатальных центров – имеют явную связь с инфекционными поражениями. Лечить или не лечить инфекции при гестации? Эта дискуссия закрыта: лечить нужно.

Однако сразу же встает следующий вопрос – чем лечить? О пользе и вреде препаратов во время беременности споры возникают с неугасающей силой. Например, нелегкую задачу представляет собой борьба с хламидийной инфекцией, поскольку всегда следует помнить о внутриклеточной форме возбудителя, возможности микробных ассоциаций.

2 См. рубрику «88-я полоса» // StatusPraesens. 2012. №3(16).

При этом список рекомендуемых в период гестации препаратов весьма ограничен. И здесь мне бы хотелось вступить за джозамицин («Вильпрафен»), в отношении которого в два последних года развернулось слишком много дискуссий. Для отечественного специалиста важно, что он включен в Российские и Европейские рекомендации по лечению хламидийной инфекции у беременных, а Регистр лекарственных средств РФ разрешает его применение во время гестации. Несмотря на периодически звучащие реплики по поводу неисследованности его безопасности, хочу сказать, что мы с членом-корреспондентом РАМН В.И. Краснополским на базе МОНИИАГ убедились в безопасности и эффективности этого макролида еще 20 лет назад (начали применять его первыми в России, кстати, в полном соответствии с инструкцией, с 1993 года); при этом ни одного случая каких-либо неблагоприятных влияний на плод (ни у нас, ни за рубежом) зарегистрировано не было. Этот опыт применения джозамицина игнорировать нельзя, а указывать в рамках конкурентной борьбы на FDA, которая отказалась проводить исследования на беременных, не вполне корректно – они уже почти 50 лет вообще ничего на беременных не изучают. Важно другое: при хорошей безопасности и отличной переносимости включение этого препарата в схему лечения хламидийной инфекции снижает риск угрозы прерывания беременности в 3 раза, послеродовых инфекционных осложнений у родильниц – в 3,7 раза.

А вот с проблемой персистирующего эндометрита как следствия любой неразвивающейся беременности пока еще не все так просто. Самое главное – это заболевание не требует назначения антибиотиков, за исключением случаев выявленного причинно-значимого инфекционного агента. При отсутствии воспаления нужно помочь организму самому справиться с дисбалансом (антибиотики тут будут только дисбиоз вызывать – они не нужны и даже вредны). Это и есть саногенез³.

– А что нового в организационных аспектах борьбы с инфекциями в акушерстве?

– Идеальной представляется акушерская логистическая схема, при которой женщина поступает в акушерский стационар сама или доставляется машиной «скорой помощи» и при этом не позднее 2–4 сут. после оказания необходимого объема помощи уходит домой или переводится в другое ЛПУ. В этой схеме нет места отделению патологии беременных, поскольку уже хорошо известно, что сегодня с достаточной обоснованностью туда госпитализируют лишь 5% пациенток: в основном с высокими цифрами АД, кровотечением. Других поводов для длительного пребывания в стационаре современный мир не видит. Именно такой подход практикуют в Великобритании, что не может положительно не влиять на показатели внутрибольничных инфекций у родильниц, рожениц и

новорожденных. Обеспечить максимально раннюю выписку – вот большая организационная проблема российской акушерской службы. В принципе единственное, что нам мешает, – вакцинация БЦЖ. И тут есть новости: в рамках прошедшей конференции мы провели совместный круглый стол с детскими фтизиатрами. Оказалось, что они в принципе готовы передать БЦЖ в амбулаторную сеть, однако для обоснования нужно дождаться завершения большой работы в Уральском НИИ ОММ – там у них есть большой пул детей, вакцинированных по разным причинам вне роддома. Предварительные результаты были доложены на конференции, и они обнадеживают.

– Резистентность к антибактериальным средствам нарастает. Похоже, что этот процесс происходит с не меньшей скоростью, чем ширится ассортимент антибиотиков. Классический вопрос: что делать?

– Перекрест этих двух процессов уже произошел, и сомнительно, чтобы дальнейшее движение по такому пути привело к какой-то конвергенции. Уже известны не менее 10 тыс. микроорганизмов, выявление которых, к сожалению, врачи нередко воспринимают как необходимость назначить антибиотик. Однако, по статистике, два из трех назначений антибактериальных средств необоснованы. И это вместо того, чтобы с помощью доступного рутинного микроскопического исследования убедиться в отсутствии воспалительного процесса, а следовательно, и в том, что в антибиотиках нет необходимости. Оптимизировать назначение противомикробных средств, внимательно рассматривать их целесообразность – вот единственный пока путь борьбы с растущей угрозой.

– Общий вектор оптимизировать назначение антибиотиков понятен, однако нет ли опасности слишком перестраховаться? Отказаться от антибиотиков в тех случаях, когда они реально нужны? Не перегибаем ли мы?

– Да, есть такая опасность. Не случайно профессор Наталия Михайловна Подзолкова на уже упоминавшемся конгрессе по инфекциям в акушерстве и гинекологии, заметив нашу общую чрезмерную увлеченность рационализаторством, подняла голос в защиту антибактериальной терапии. Наталия Михайловна напомнила нам, что антибиотики – огромное благо для человечества, и их открытие – действительно одна из самых важных вех в истории. Из всего этого необходимо сделать правильный вывод: антибиотики назначать только при наличии показаний, сберегая их огромный потенциал для тех случаев, когда без средств этой жизнеспасующей группы действительно нельзя обойтись. Это наш «золотой резерв». Давайте использовать его рационально! ■

Беседовала Ольга Катаева, Status Praesens

³ Саногенез – комплекс защитно-приспособительных механизмов, направленный на восстановление нарушенной саморегуляции организма. Антоним термину «патогенез».



Вильпрафен®

джозамицин

- Активен в отношении хламидийной, микоплазменной, уреаплазменной и смешанной инфекции
- Мало изменяет естественную бактериальную флору желудочно-кишечного тракта



ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ
С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Вильпрафен®

джозамицин

Лекарственная форма.

Таблетки, покрытые оболочкой 500 мг.

Фармакотерапевтическая группа.

Антибиотик, макролид.

Фармакологические свойства.

Джозамицин - антибиотик группы макролидов. Бактериостатическая активность джозамицина обусловлена ингибированием синтеза белка бактериями. При создании в очаге воспаления высоких концентраций оказывает бактерицидное действие.

Джозамицин характеризуется высокой активностью в отношении внутриклеточных микроорганизмов (*Chlamydia trachomatis* и *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Legionella pneumophila*); грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* (пневмококк), *Corynebacterium diphtheriae*), грамотрицательных бактерий (*Neisseria meningitidis*, *Neisseria Gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*), а также против некоторых анаэробных бактерий (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium perfringens*). Незначительно влияет на энтеробактерии, поэтому мало изменяет естественную бактериальную флору желудочно-кишечного тракта. Эффективен при резистентности к эритромицину.

Показания к применению.

Тонзиллит, фарингит, ларингит, средний отит, синусит, дифтерия (дополнительно к лечению дифтерийным анатоксином), а также скарлатина в случае непереносимости пенициллина; острый бронхит, обострение хронического бронхита, пневмония, в том числе вызванная атипичными возбудителями, коклюш, пситтакоз; гингивит, болезни пародонта; блефарит, дакриоцистит; пиодермия, фурункулез, сибирская язва, рожа (при непереносимости пенициллина), угри, лимфангит, лимфаденит, простатит, уретрит, гонорея, сифилис (при непереносимости пенициллина), венерическая лимфогранулема, хламидийные, микоплазменные, уреоплазменные и смешанные инфекции.

Способ применения и дозы.

Внутрь. Взрослым и детям старше 14 лет препарат назначают внутрь в суточной дозе 1-2 г, разделенной на 2-3 приема. Начальная рекомендуемая доза составляет 1 г джозамицина.

Детям в возрасте до 14 лет назначают в дозе 30-50 мг/кг массы тела в сутки в 3 приема.

Обычно продолжительность лечения определяется врачом, но не должна превышать 10 дней.

Побочные действия.

Редко: потеря аппетита, тошнота, изжога, рвота, диарея (в случае стойкой тяжелой диареи следует иметь в виду возможность развития псевдомембранозного колита), транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз, сопровождавшееся оттоком желчи и желтухой; аллергические реакции - крапивница; проходящие нарушения слуха; кандидоз.

Противопоказания.

Гиперчувствительность к антибиотикам группы макролидов, тяжелые нарушения функции печени, дети до 6 лет.

Лекарственные взаимодействия.

Следует избегать совместного назначения джозамицина с пенициллинами и цефалоспоридами, так как бактериостатические антибиотики могут уменьшать эффект бактерицидно действующих антибиотиков. Джозамицин не следует назначать совместно с линкомицином, так как возможно обоюдное снижение их эффективности. Совместное назначение джозамицина и циклоспорина может вызывать повышение уровня циклоспорина в плазме крови и приводить к созданию нефротоксической концентрации циклоспорина. Следует регулярно контролировать концентрацию циклоспорина в плазме.

Особые указания.

У больных с почечной недостаточностью лечение следует проводить с учетом результатов лабораторных тестов. Следует учитывать возможность перекрестной устойчивости к различным макролидам.

Беременность и лактация.

Разрешено применение при беременности и лактации по показаниям.

Условие отпуска из аптек.

По рецепту.

РК-ЛС-5№019167 от 15.08.2012г.

Разрешение №4129 от 25.06.2013г. до 15.08.2017г.

Особенности лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы у больных с высоким риском прогрессии заболевания



Охриц В.Е., Богданов А.Б., Велиев Е.И.
РМАПО, г. Москва

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – одно из наиболее частых заболеваний, встречающихся у пожилых мужчин. Распространенность заболевания увеличивается с возрастом, а морфологические признаки доброкачественной гиперплазии простаты обнаруживаются примерно у 90% мужчин старше 80 лет [1].

Основным клиническим проявлением ДГПЖ являются симптомы нижних мочевых путей (СНМП). У мужчин четвертой декады жизни СНМП встречаются примерно в 3,5% случаев, в то время как у пациентов старше 70 лет клинические проявления ДГПЖ возникают в 35% случаев [2]. СНМП значительно ухудшают качество жизни пациентов. В ряде исследований показано, что тяжелые СНМП сильнее беспокоят пациентов, чем такие серьезные заболевания, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, стенокардия напряжения и др. [3]. Увеличение продолжительности жизни и старение населения приводит к тому, что врачи все чаще сталкиваются с пациентами с выраженными симптомами ДГПЖ. Такие особенности пациентов, как пожилой возраст, тяжелые сопутствующие заболевания, требуют эффективного и безопасного лечения, облегчающего симптомы заболевания и улучшающего качество жизни.

В последние годы стало очевидным, что гиперплазия предстательной железы, несмотря на доброкачественную природу, – прогрессирующее заболевание. Прогрессия проявляется в усилении расстройств мочеиспускания, ухудшении качества жизни, возрастании риска острой задержки мочи (ОЗМ) и необходимости хирургического вмешательства.

Естественное течение ДГПЖ можно проследить в крупных популяционных исследованиях и в плацебо-группах двойных слепых рандомизированных исследований. Одно из них – Olmsted county study – популяционное исследование, в течение 12 лет наблюдавшее 2115 мужчин 40–79 лет. В начале исследования 26% мужчин в возрасте 40–49 лет имели умеренные и сильные СНМП. В возрасте 70–79 лет распространенность СНМП составляла 46%. За время наблюдения отмечались признаки прогрессии заболевания: усугубилась тяжесть

СНМП, увеличился объем предстательной железы, ухудшились уродинамические показатели. Средний ежегодный прирост тяжести симптомов по международной шкале IPSS (International Prostate Symptom Score) составил 0,18 баллов/год, ежегодно объем простаты увеличивался в среднем на 1,9%, пиковая скорость потока мочи (Q_{max}) в среднем ежегодно уменьшалась на 2,1%. Суммарная встречаемость ОЗМ за 4 года составила 2,7%. Всего 3% мужчин были прооперированы по поводу ДГПЖ [3–7].

Интересные данные были получены в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании PLESS (Proscar long-term efficacy and safety study). В плацебо-группе за время 4-летнего наблюдения не было отмечено достоверного усугубления СНМП, снижения скорости потока мочи. Однако в среднем объеме простаты ежегодно увеличивался на 14%. За 4 года был отмечен высокий уровень ОЗМ – 7% и оператив-

ных вмешательств – 10% в группе, не получавшей лечение [8].

Исследование МТОПС (Medical therapy of prostatic symptoms) стало первым двойным слепым рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием, изучившим влияние медикаментозной терапии на прогрессию ДГПЖ. Клиническая прогрессия заболевания определялась как увеличение суммарного количества баллов по шкале IPSS \geq 4, возникновение ОЗМ, острой почечной недостаточности, связанной с ДГПЖ, рецидивирующих инфекций мочевых путей, недержания мочи. В плацебо-группе в течение 5 лет наблюдения клиническая прогрессия заболевания наблюдалась у 16,6% пациентов. Наиболее частым проявлением прогрессии (79,5%) явилось субъективное ухудшение СНМП (увеличение IPSS \geq 4). ОЗМ возникла у 2% пациентов из плацебо-группы, оперативное вмешательство по поводу ДГПЖ выполнено у 5%. За 5 лет наблюдения в группе, не получавшей лечение, объем предстательной железы увеличился на 24%, уровень простатического специфического антигена (ПСА) увеличился на 14% [9].

Данные исследований сделали очевидным тот факт, что ДГПЖ прогрессирует при отсутствии терапии, а выявление пациентов с высоким риском прогрессии заболевания является краеугольным в оптимизации их лечения.

Материалы и методы

На кафедре урологии и хирургической андрологии Российской медицинской академии последипломного образования в период с мая 2007 по декабрь 2007 года проведена оценка клинической эффективности и безопасности применения тамсулозина (Фокусин®) и финастерида (Пенестер) и их комбинированного применения у больных с симптомами нарушения функции нижних мочевых путей, обусловленных ДГПЖ после проведения трансректальной мультифокальной биопсии простаты. Сравнивались данные групп монотерапии Фокусином и комбинированного назначения препаратов. Оценивались результаты лече-

ния 26 пациентов в возрасте от 59 до 77 лет. Средний возраст составил 68 лет, а период наблюдения составил 3 месяца.

Оценивалось влияние приема препаратов на выраженность СНМП по шкале IPSS, размеры предстательной железы на трансректальном ультразвуковом исследовании (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 явлений (НЯ), вызванных приемом препаратов.

Критериями включения в исследование были возраст старше 50 лет; выраженность симптомов по шкале IPSS \geq 8 и \leq 30 баллов; $Q_{max} \geq$ 4 мл/с и \leq 15 мл/с; уровень остаточной мочи не более 125 мл; отсутствие клинических признаков рака предстательной железы (РПЖ), предварительная морфологическая верификация ДГПЖ с помощью трансректальной мультифокальной биопсией простаты.

Критериями исключения являлись хирургические вмешательства на органах малого таза, термотерапия; лучевая терапия органов малого таза; осложненное течение ДГПЖ (в т.ч. камни и дивертикулы мочевого пузыря); ОЗМ в анамнезе, известная непереносимость препаратов групп α -адреноблокаторов, ингибиторов 5 α -редуктазы.

Всем пациентам до включения в исследование была проведена трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы (ПЖ) из 12–26 точек в связи с повышенным уровнем ПСА. У всех пациентов при гистологическом исследовании биоптатов была подтверждена ДГПЖ и отсутствовал РПЖ. С целью профилактики воспалительных осложнений после биопсии простаты пациентам был рекомендован прием препаратов группы фторхинолонов в течение 5 дней.

Пациенты в начале исследования заполняли опросник МИЭФ-5 для оценки сексуальной функции. Вы-

явлено, что 85% пациентов либо не живут половой жизнью, либо имеют тяжелую степень нарушения эректильной функции. Учитывая эти данные, дальнейшая оценка сексуальной функции не проводилась.

Тамсулозин принимался ежедневно по 0,4 мг однократно после завтрака. Препарат не титруется. Финастерид принимался ежедневно по 5 мг однократно независимо от приема пищи.

После включения пациентов в исследование наблюдение было разделено на 3 визита. Первый визит через месяц после начала терапии, второй визит и третий визиты каждые три месяца терапии.

Результаты

За время наблюдения на фоне лечения в обеих группах произошло значимое снижение как обструктивных, так и ирритативных СНМП, описываемых шкалой IPSS. Качество жизни пациентов (QoL), выраженное в баллах, в группе монотерапии тамсулозином улучшилось с 3,88 до 3,1, в группе комбинированной терапии с 3,66 до 3,0. Количество баллов в вопросах в группе монотерапии снизилось соответственно: 1-й вопрос (с 1,9 до 1,2 балла), 2-й вопрос (с 3,2 до 1,7 балла), 3-й вопрос (с 2,5 до 1,4 балла), 4-й вопрос (с 2,8 до 1,7 балла), 5-й вопрос (с 2,9 до 2,1 балла), 6-й вопрос (с 1,2 до 0,9 балла), 7-й вопрос (с 2,9 до 1,7 балла). Количество баллов в вопросах в группе комбинированной терапии снизилось соответственно: 1-й вопрос (с 1,7 до 0,9 балла), 2-й вопрос (с 2,2 до 1,7 балла), 3-й вопрос (с 2,1 до 1,5 балла), 4-й вопрос (с 2,2 до 1,9 балла), 5-й вопрос (с 3,2 до 2,3 балла), 6-й вопрос (с 2,2 до 1,6 балла), 7-й вопрос (с 2,8 до 1,7 балла). Сумма баллов снизилась в группе монотерапии с 17,1 до 10,8 балла, а в группе комбинированной терапии с 16,5 до 11,3 балла (рис. 1–6).

В группе монотерапии максимальная скорость мочеиспускания (Q_{max}) увеличилась с 10,8 мл/с до 13,3 мл/с, средняя скорость мочеиспускания (Q_{ave}) увеличилась с 5,3 мл/с до 6,9 мл/с, объем остаточ-

ной мочи (V_{res}) снизился с 21 мл до 2,5 мл.

В группе комбинированной терапии Q_{max} увеличилась с 9,0 мл/с до 12,5 мл/с, Q_{ave} увеличилась с 4,6 мл/с до 6,6 мл/с, V_{res} снизился с 28,4 мл до 6,6 мл (рис. 7, 8).

В группе монотерапии значимого снижения объема простаты не было отмечено, снижение ПСА произошло с 7,2 до 5,0 нг/мл, снижение составило 30,3%.

В группе комбинированной терапии отмечено уменьшение объема простаты с 96,2 до 83,8 мл (на 12,8%), произошло снижение уровня ПСА с 8,1 до 4,8 нг/мл (40,1%) (рис. 9).

Обсуждение

В исследованиях (Olmsted county study, PLESS и др.) показано, что объем ПЖ является важным фактором прогрессии заболевания. Так, у

пациентов с исходным объемом ПЖ больше 30 см³ в 3,5 раза чаще выявлялись умеренные или тяжелые симптомы, в 2,5 раза чаще отмечалось снижение скорости мочеиспускания, в 3–4 раза увеличивался риск ОЗМ и необходимости в оперативном вмешательстве по сравнению с пациентами с небольшим объемом простаты. Таким образом, объем предстательной железы ≥ 30 см является фактором прогрессии ДГПЖ.

Независимым фактором прогрессии заболевания является ПСА.

ПСА обычно используется в диагностике и наблюдении за больными с раком предстательной железы. Но ПСА является органоспецифическим, а не болезнеспецифичным маркером. После исключения рака простаты (трансректальной мультифокальной биопсии простаты), повышение ПСА может быть объяс-

нено наличием ДГПЖ.

Было доказано, что в доброкачественных железах уровень ПСА тесно коррелировал с объемом простаты. У 89% пациентов с ПСА $\geq 1,5$ нг/мл объем простаты составляет более 30 см³. Анализ данных PLESS, MTOPS показывает, что ПСА $\geq 1,5$ нг/мл является независимым фактором увеличения объема простаты, ухудшения потока мочи, усиления СНМП и прогрессии ДГПЖ.

В наблюдаемой нами группе получены схожие данные: у всех пациентов повышению ПСА сопутствовали выраженные СНМП, объем ПЖ составил более 30 мл и обструктивные нарушения уродинамических показателей.

Медикаментозное лечение за последнее десятилетие стало стандартным в ведении пациентов с симптоматической ДГПЖ при отсутствии

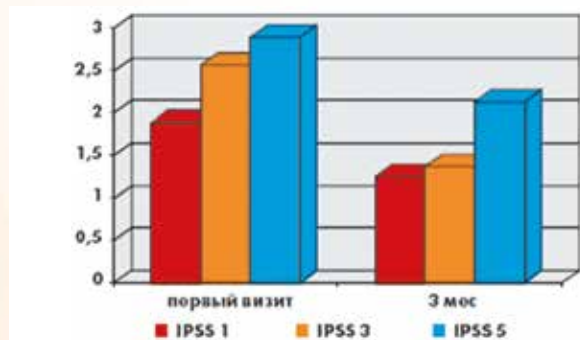


Рисунок 1

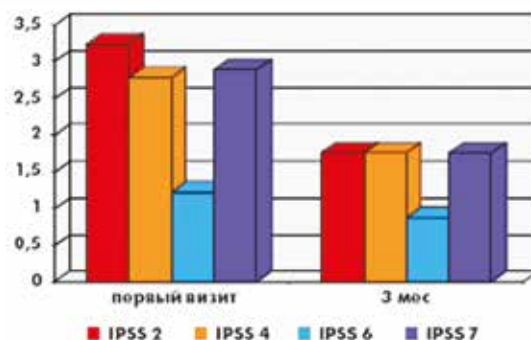


Рисунок 2

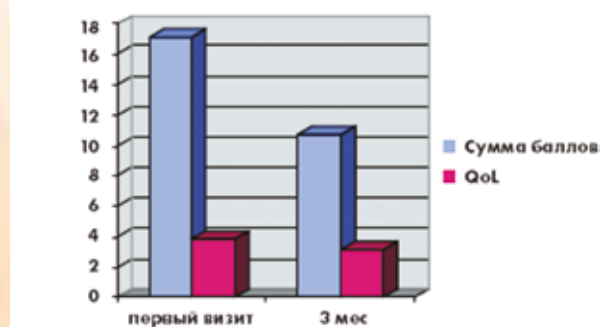


Рисунок 3

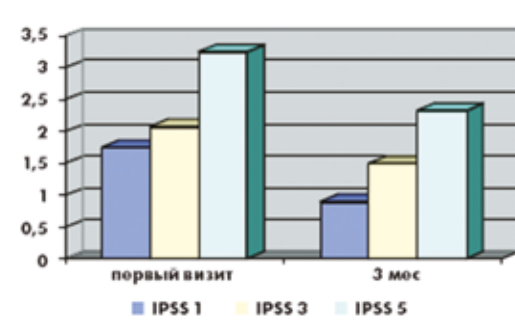


Рисунок 4

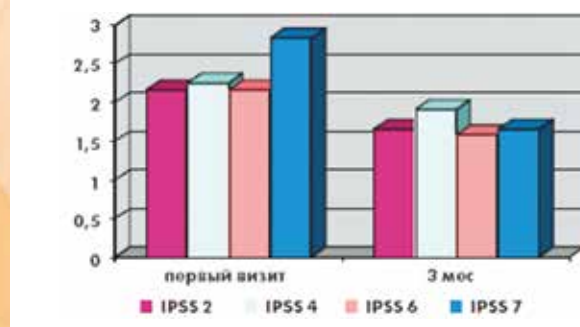


Рисунок 5

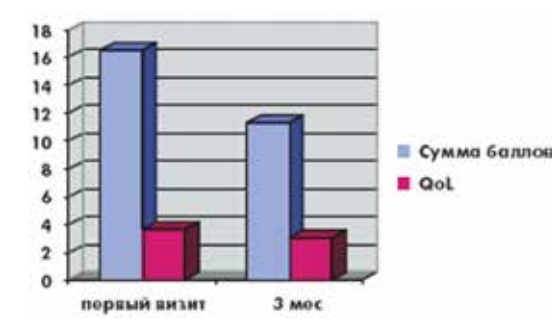


Рисунок 6

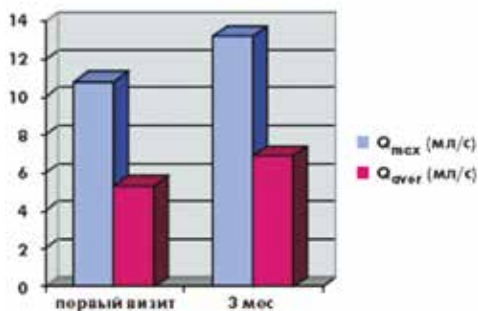


Рисунок 7

абсолютных показаний к оперативному лечению. По-прежнему ведущими в лечении ДГПЖ остаются препараты двух классов: α_1 -адреноблокаторы и ингибиторы 5 α -редуктазы.

Каковы же особенности лечения ДГПЖ у пациентов с высоким риском прогрессии заболевания? У мужчин с объемом ПЖ больше 30 см³ и/или ПСА $\geq 1,5$ нг/мл лечение должно быть направлено на облегчение симптомов заболевания и уменьшение объема простаты.

Многочисленные исследования демонстрируют, что быстрое облегчение СНМП достижимо с помощью препаратов группы селективных α_1 -адреноблокаторов. Однако результаты MTOPS указывают на то, что α_1 -адреноблокаторы не влияют на объем предстательной железы и не уменьшают риска ОЗМ и оперативного вмешательства по поводу ДГПЖ [11].

Ингибиторы 5 α -редуктазы уменьшают объем предстательной железы, ингибируя продукцию дигидротестостерона, и приводят к облегчению СНМП. Показано, что именно у пациентов с большим объемом предстательной железы происходит наиболее значимое уменьшение СНМП в ответ на терапию ингибиторами 5 α -редуктазы. Также недавно было продемонстрировано, что еще одним фактором прогноза эффективности лечения ингибиторами 5 α -редуктазы и предотвращения прогрессирования заболевания является сывороточный уровень ПСА более 1,5 нг/мл.

Необходимо помнить о том, что через 3–6 месяцев постоянного применения ингибиторов 5 α -редуктазы сывороточный уровень ПСА умень-

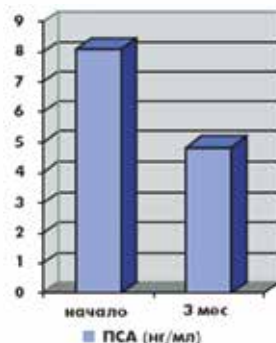


Рисунок 8

шается вдвое. Применение правила удвоения ПСА позволяет сохранить ценность ПСА в скрининге рака простаты на фоне лечения ингибиторами 5 α -редуктазы [11]. Особенностью исследования, проведенного кафедрой урологии РМАПО, является то, что все пациенты, включенные в исследование, имели высокий риск прогрессии заболевания, гистологически исключенный рак предстательной железы и подтвержденная ДГПЖ позволили назначить лечение препаратами 5 α -редуктазы независимо от уровня ПСА.

В урологическом сообществе продолжают оставаться активными обсуждения влияния ингибиторов 5 α -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.

Анализ результатов проведенного исследования показывает, что в обеих группах произошло значимое улучшение качества жизни пациентов, уменьшение СНМП, описываемых шкалой IPSS. И в группе монотерапии тамсулозином, и в группе комбинированной терапии тамсулозином и финастеридом улучшились уродинамические параметры мочеиспускания – Q_{max} и Q_{aver} , снизился объем остаточной мочи.

На фоне комбинированной терапии уже через 3 месяца лечения выявлено снижение объема простаты и уровня ПСА – значимых факторов прогрессии заболевания. За время наблюдения не появилось признаков прогрессии заболевания.

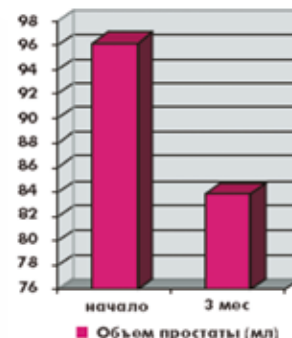


Рисунок 9

В группе монотерапии тамсулозином также отмечена тенденция к снижению ПСА, что, очевидно, связано с противовоспалительным эффектом антибактериальной терапии, которую получали пациенты после биопсии простаты.

Отмечена хорошая переносимость и комплаентность лечения.

Эффекты проводимой терапии на прогрессию ДГПЖ будут оценены после более длительных сроков наблюдения за пациентами.

Заключение

СНМП, связанные с ДГПЖ, очень часто встречаются у пожилых мужчин и значительно влияют на их повседневную жизнь. У некоторых пациентов ДГПЖ быстро прогрессирует, приводя к развитию ОЗМ и необходимости хирургического вмешательства. В исследовании Armitage и соавт. показано, что у мужчин с ДГПЖ и сопутствующими заболеваниями спровоцированная ОЗМ увеличивает летальность [14].

Исторически сложилось, что как консервативное, так и оперативное лечение ДГПЖ основывалось на облегчении симптомов заболевания. Более глубокое понимание естественной истории заболевания, появившиеся данные крупных достоверных исследований сделали возможным расставить акценты в лечении ДГПЖ и направить усилия на предотвращение прогрессии заболевания.

Комбинированная терапия препаратами α_1 -адреноблокаторов и ингибиторов 5 α -редуктазы признана терапией выбора у пациентов с высоким риском прогрессии ДГПЖ. ■

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Лечащий врач», №02, 2008.

Фокусин®

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 09.09.2014 г. №574

Торговое название

Фокусин®

Международное непатентованное название

Тамсулозин

Лекарственная форма

Капсулы с модифицированным высвобождением 0,4 мг

Состав

Одна капсула содержит

активное вещество – тамсулозина гидрохлорид 0,4 мг (тамсулозин – 0,367 мг)

вспомогательные вещества: кислоты метакриловой – этил акрилата кополимер (1:1) дисперсия 30%, целлюлоза микрокристаллическая, дибутилсебакат, полисорбат 80, кремния диоксид коллоидный безводный, тальк.

крышечка и корпус капсулы: азорубин (E122), патентованный синий V (E131), желатин.

Описание

Твердые желатиновые капсулы с прозрачной крышечкой и корпусом темно-синего цвета.

Содержимое капсул – от белого до почти белого цвета микрочелюсти.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения урологических заболеваний.

Препараты для лечения доброкачественной гипертрофии простаты.

Альфа₁-адреноблокаторы.

Тамсулозин.

Код АТХ G04CA02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

Тамсулозин всасывается в тонкой кишке, и его биодоступность составляет почти 100%. Всасывание тамсулозина уменьшается, если препарат принимать сразу после еды.

Однородность всасывания препарата Фокусин® обеспечивается приемом после завтрака или первого приема пищи (в одно и то же время).

Кинетика тамсулозина является линейной.

После однократного приема тамсулозина после приема пищи, максимальная концентрация в плазме крови достигается приблизительно через 6 часов. Состояние равновесной концентрации достигается после 5 дневного курса, когда C_{max} у пациентов почти на две трети выше чем после однократного приема препарата. Несмотря, на то, что данный эффект был подтвержден только у пациентов пожилого возраста, те же результаты ожидаемы у молодых пациентов.

Для плазменной концентрации препарата после однократного и многократного приема характерны выраженные индивидуальные различия.

Распределение

У людей приблизительно 99% тамсулозина связывается с белками плазмы, и его объем распределения незначителен (приблизительно 0,2 л/кг).

Биотрансформация

У тамсулозина отмечается низкий метаболический эффект первого прохождения. Большая часть тамсулозина присутствует в плазме в неизменном виде. Препарат метаболизируется в печени.

Регулирование дозировки не является необходимостью при умеренной печеночной недостаточности.

Метаболиты не так эффективны и токсичны, как воздействие непосредственно действующего вещества препарата.

Выделение

Тамсулозин и его метаболиты главным образом выделяются с мочой;

приблизительно 9% данной дозы выделяются в неизменной форме.

Период полувыведения тамсулозина у пациентов составляет приблизительно 10 часов (принятого после еды) и 13 часов в неизменном виде.

При почечной недостаточности

Снижение дозы при наличии у пациента тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина <10 мл/мин.) должно осуществляться с осторожностью.

Фармакодинамика

Механизм действия

Тамсулозин селективно и конкурентно связывается с постсинаптическими α_1 -адренорецепторами особенно с α_{1A} и α_{1D} подтипами. Таким образом достигается расслабление гладких мышц простаты и уретры, которое приводит к уменьшению тонуса и улучшению мочеиспускания.

Фармакодинамические эффекты

Тамсулозин снижает тонус гладкой мускулатуры предстательной железы и уретры, улучшая отток мочи. Это приводит к уменьшению симптомов обструкции и раздражения.

Тамсулозин также снижает симптомы, сопровождающие удержание мочи, в развитии которых значительную роль играет нестабильное состояние мочевого пузыря. Эффекты в отношении симптомов задержки мочи и нарушения мочеиспускания сохраняются при длительной терапии. Данные эффекты позволяют значительно отсрочить необходимость проведения хирургического лечения или катетеризации.

α_1 -блокаторы уменьшают артериальное давление, понижая периферическое сопротивление. У пациентов, имеющих нормальное артериальное давление клинически значимого снижения артериального давления не наблюдалось.

Показания к применению

- дизурические расстройства при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ).

Способ применения и дозы

Принимается внутрь по одной капсуле ежедневно после завтрака или первого приема пищи. 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

Часто (от >1/100 до <1/10)

- головокружение

Нечасто (от >1/1000 до <1/100)

- головные боли

- сердцебиение

- ортостатическая гипотензия

- ринит

- запор, диарея, тошнота, рвота

- сыпь, зуд, крапивница

- астения

Редко (от >1/10000 до <1/1000)

- обморок

- ангионевротический отёк

Очень редко (<1/10000)

- приапизм

- синдром Стивенса-Джонсона

Частота не известна (нельзя установить исходя из имеющихся данных)

- нечеткое зрение, нарушение зрения

- носовое кровотечение

- мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит

- нарушения эякуляции, ретроградная эякуляция, отсутствие эякуляции

- сухость во рту

При использовании препарата в постмаркетинговом периоде наблюдались случаи синдрома узкого зрачка, так называемый синдром «интраоперационная нестабильность радужной оболочки глаза» (Intraoperative Floppy Iris Syndrome), ассоциируемые с применением тамсулозина во время проведения хирургической операции по поводу катаракта.

Постмаркетинговый опыт применения: помимо вышеперечисленных нежелательных реакций, имеются сообщения о случаях фибрилляции

предсердий, аритмии, тахикардии и одышки, ассоциируемых с применением тамсулозина гидрохлорида. В связи с тем, что о данных явлениях сообщается в спонтанных сообщениях о постмаркетинговом опыте применения во всем мире, нельзя достоверно установить частоту случаев и роль тамсулозина в возникновении таких реакций.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к тамсулозину гидрохлориду или к любому из вспомогательных веществ, включая медикаментозный ангионевротический отек
- ортостатическая гипотензия в анамнезе
- тяжелая печеночная недостаточность
- с осторожностью – тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 10 мл/мин.)
- детский возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

При сопутствующем назначении тамсулозина гидрохлорида с ателололом, эналаприлом или теофиллином не наблюдались никакие взаимодействия. При одновременном применении с циметидином вызывает 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.

Диазепам, пропранолол, трихлорметиазид, хлормадион, амитриптилин, диклофенак, глибенкламид, симвастатин и варфарин не влияют свободную фракцию тамсулозина в плазме человека *in vitro*. Как и тамсулозин не влияет на свободные фракции диазепама, пропранолола, трихлорметиазида и хлормадинона.

Диклофенак и варфарин могут несколько увеличивать скорость выведения тамсулозина.

Одновременное применение тамсулозина гидрохлорида с сильными ингибиторами CYP3A4 могут привести к усилению воздействия тамсулозина гидрохлорида. Параллельный прием с кетоконазолом (известный сильный ингибитор CYP3A4) привел к увеличению AUC и C_{max} тамсулозина гидрохлорида в 2,8 и 2,2 раза, соответственно.

Тамсулозина гидрохлорид не следует назначать в сочетании с сильными ингибиторами CYP3A4 у больных фенотипа «медленный метаболитатор» по CYP2D6.

Следует соблюдать осторожность при применении тамсулозина гидрохлорида в сочетании с сильными и умеренными ингибиторами CYP3A4.

Одновременное применение тамсулозина гидрохлорида с пароксетином, сильным ингибитором CYP2D6, привело к увеличению C_{max} и AUC тамсулозина в 1,3 и 1,6, соответственно, однако данное увеличение не считается клинически значимым.

Одновременное назначение других антагонистов α_1 -адренорецепторов может привести к усилению гипотензивного эффекта.

Особые указания

Как и при применении других антагонистов α_1 -адренорецепторов, при лечении тамсулозина гидрохлоридом в отдельных случаях возможно снижение АД крови, очень редко – развитие обморочного состояния. При первых симптомах ортостатической гипотензии пациента следует посадить или положить до исчезновения этих симптомов. Перед началом лечения тамсулозина гидрохлоридом 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 с регулярными интервалами 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/мин.) 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 тамсулозина гидрохлоридом, наблюдался синдром интраоперационной нестабильности радужной оболочки глаза (Intraoperative Floppy Iris Syndrome, синдром узкого зрачка).

Синдром узкого зрачка может привести к увеличенным процедурным осложнениям во время и после операции.

Прекращение лечения тамсулозином 1–2 недели до операции катарак-

ты считают полезным, выгодным, и продолжительность необходимого прекращения лечения тамсулозина, однако, еще не была установлена. Не рекомендуется начинать терапию тамсулозина гидрохлоридом у больных, у которых запланирована хирургическая операция по поводу катаракты. Во время предоперационной подготовки специалисты должны принять во внимание, прием тамсулозина, для принятия адекватных мер лечения в управлении возможного развития синдрома узкого зрачка во время операции.

Тамсулозина гидрохлорид не следует принимать в сочетании с сильными ингибиторами CYP3A4 у больных фенотипа «медленный метаболитатор» по CYP2D6.

Беременность и период лактации

Тамсулозин не предназначен для применения у женщин.

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.

Передозировка

Симптомы: может развиваться острая гипотензия (которая наблюдалась при передозировке различной степени).

Лечение: Требуется проведение мероприятий, поддерживающих функцию сердечно-сосудистой системы. В случае острой гипотензии, возникшей после передозировки необходимо провести лечебные мероприятия по поддержке сердечно-сосудистой системы. Нормализовать артериальное давление и частоту сердечных сокращений можно восстановить путем приведения пациента в горизонтальное положение. При неэффективности этого мероприятия возможно, потребуются введение объемозамещающих растворов и при необходимости введение сосудосуживающих средств. Необходимо контролировать функцию почек и проводить мероприятия, направленные на ее поддержание. 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 препарата, 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, 9 и 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре от +10°C до +25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

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

Владелец регистрационного удостоверения

Зентива к.с., Чешская Республика.

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

ТОО «Санofi-Авентис Казахстан»
050016 г. Алматы, ул. Кунаева 21Б
телефон: 8(727) 244-50-96
факс: 8(727) 258-25-96
e-mail: quality.info@sanofi.com



Оптимизация методов дифференцированного физиолечения у больных хроническим простатитом в сочетании с доброкачественной гиперплазией предстательной железы



Колмацуй И.А., Левицкий Е.Ф.
ФГБУН Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии
ФМБА России, г. Томск

Разработан метод комплексного лечения больных хроническим простатитом с сопутствующей ДГПЖ в зависимости от степени увеличения предстательной железы, выраженности нарушения мочеиспускания, преобладания обструктивной или ирритативной симптоматики. Лечебные комплексы включали дифференцированное применение сочетанных физиотерапевтических факторов: низкоэнергетической светоманнитерапии, магнитопелоидотерапии (или микроклизм минеральной воды в сочетании с магнитотерапией), электростимуляции (или ультразвуковой терапии), йодобромных ванн. Применение при хроническом простатите в сочетании с ДГПЖ оптимизированных методов физиотерапевтического воздействия в комплексе с медикаментозным лечением позволило расширить показания к его назначению, повысило эффективность, обеспечило хороший профиль переносимости терапии и увеличило период ремиссии и не вызывало прогрессирования гиперплазии простаты, симптомов нижних мочевых путей и риска острой задержки мочеиспускания.

Хронический простатит (ХП) и доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) относятся к числу наиболее распространенных урологических заболеваний у мужчин [4, 10]. ХП отмечается у большинства (67–97%) больных с ДГПЖ, что усугубляет ирритативную и обструктивную симптоматику мочеиспускания, усиливает болевой синдром, снижает качество жизни [8, 11].

Методы физиолечения, обуславливающие эндогенные тепло-

вые реакции у больных ДГПЖ с сопутствующим ХП, не применяются или ограничены в связи с опасностью стимуляции железистой гиперплазии [14]. Применение магнитолазерного воздействия в период до и после оперативного лечения данной категории больных эффективно снижало ирритативную симптоматику, количество воспалительных осложнений и сокращало период реабилитации [7, 9]. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения, постоянного

магнитного поля (ПМП), электростимуляции и цветоритмотерапии в комплексном лечении больных ДГПЖ с сопутствующим ХП приводило к нормализации показателей секрета, урофлоуметрии, уровня простатического специфического антигена (ПСА), объема предстательной железы (ПЖ), индекса симптомов по шкале IPSS, QoL и значительно повышало эффективность лечения [3]. Санаторно-курортная реабилитация больных ДГПЖ, перенесших оперативное лечение

с применением йодобромных ванн, внутренним приемом минеральной воды и аппаратной физиотерапии способствовала нормализации гормонального фона, иммунного, оксидативного статуса, уродинамики, ПСА и анализов мочи [2]. По данным А.А. Ушакова и соавт. (1999), применение ультразвуковой терапии (УЗТ), ультрафонофореза (УФФ), импульсной магнитотерапии, электростимуляции обеспечивало выраженный противовоспалительный эффект, улучшало мочеиспускание и сексуальную функцию, и не стимулировало роста гиперплазии простаты [13].

Цель исследования

Разработка методов комплексного лечения у больных ХП в сочетании с ДГПЖ с дифференцированным применением сочетанных физиотерапевтических факторов с оптимизированными параметрами воздействия.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находился 141 больной ХП в сочетании с ДГПЖ 1–2 стадии. В зависимости от выраженности симптомов нижних мочевых путей (СНМП) и объема ПЖ (Vпж) пациенты были поделены на две группы: с легко-выраженными СНМП (S) IPSS <12 баллов, Vпж <35 см³), которую составили 76 чел., и группу с умеренно-выраженными СНМП (S) IPSS 12–19 баллов, Vпж 35–50 см³) – 65 чел.

Методом случайной выборки данные группы были распределены на основные (1, 2) группы и группы сравнения (1, 2). Соответствующие группы были сопоставимы по основным исходным показателям. Критерии включения в исследование: больные ХП в сочетании с ДГПЖ 1–2 стадии, легкие и умеренно-выраженные СНМП – (S) IPSS <19 баллов, абактериальный характер воспаления (микробное число <10³ КОЕ/мл). Критерии исключения: наличие признаков инфравезикальной обструкции (ИВО), высокий риск прогрессирования ДГПЖ, высокий риск острой

задержки мочеиспускания (ОЗМ), наличие «средней доли» ПЖ, гематурия, наличие общих противопоказаний к проведению физиолечения, соматическая и эндокринная патология в стадии суб- и декомпенсации, возраст старше 65 лет.

Верификация диагноза ХП и ДГПЖ и оценка эффективности лечения осуществлялась на основании данных опросников (NICH-CPSI, QoL, IPSS), дневника мочеиспускания, пальцевого исследования простаты, микроскопии простатического секрета (ПС), постмассажной мочи, трансректальное ультразвуковое исследование органов малого таза (ТРУЗИ ОМТ), урофлоуметрии, ПСА крови. Для исключения бактериального простатита проводили исследование постмассажной мочи бактериологическим методом и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для исключения патологии прямой кишки проводилась ректороманоскопия. Степень напряженности неспецифических адаптационных механизмов определяли по типу реакции адаптации и уровню реактивности по Л.Х. Гаркави и соавт. [1]. Интегральную оценку клинического состояния и ее динамику в процессе лечения проводили на основании ранжирования показателей по шкале Харрингтона и интегрально-модульной оценки в модификации В.Ф. Казакова и соавт. (2004) [5]. Оценка эффективности лечения определялась по разности значений интегрального показателя до и после курса лечения и разницу ранжировали по баллам: 0 – «ухудшение» (0%), 1 – «без перемен» (0,1–10%), 2 – «незначительное улучшение» (10,1–20%), 3 – «улучшение» (20,1–30%), 4 – «значительное улучшение» (более 30,1%). Оценка результатов лечения проводили непосредственно по окончании курса физиотерапии и через 4 недели после, отдаленные результаты лечения оценивались через 1 год.

Пациентам основной группы 1 проводилось комплексное физиолечение: светодиодная терапия (инфракрасного и синего диапазо-

нов) ректально на проекцию предстательной железы в сочетании с магнитотерапией ПМП с последующим сапропелевым тампоном (Т 37–38°C) в сочетании с воздействием переменным магнитным полем (ПМП) и электростимуляцией синусоидальными модулированными токами (СМТ) (с 4–5 дня лечения). Пациентам основной группы 2 проводилось комплексное физиолечение: светодиодная терапия (инфракрасного и синего диапазонов) ректально на проекцию предстательной железы в сочетании с магнитотерапией ПМП, микроклизмы минеральной воды средней минерализации (Т 37–38°C) в сочетании с воздействием ПМП и ультразвуковую (УЗ) терапию (с 4–5 дня лечения). Пациенты основных (1, 2) групп получали йодобромные ванны, через день, на курс 8–9 процедур. Пациентам групп сравнения проводилась светодиодная терапия (инфракрасного и красного диапазонов) ректально на проекцию предстательной железы, сапропелевые тампоны (Т 37–38°C) (1 группа) или микроклизмы минеральной воды средней минерализации (Т 37–38°C) (2 группа) и йодобромные ванны.

Для проведения статистической обработки использовали статистический пакет SPSS 15.0 (А.Д. Наследов, 2008). Проверку на нормальность распределения признаков проводили с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилкса. Данные представлены как «среднее ± среднее квадратичное отклонение» (M±σ). Если распределение признаков было отличным от нормального, данные представляли в виде «среднее ± стандартное отклонение» M±SD). Если данные были представлены в баллах, применяли Т-критерий Вилкоксона. Если распределение изучаемых выборок отличалось от нормального или данные были представлены в баллах, применяли непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05 (С.А. Гланц, 1999).

Результаты и обсуждение

В результате проведенного лечения у большинства пациентов купировались болевой и дизурический симптомы. Однако у пациентов основных (1, 2) групп положительная динамика была более выражена, что проявлялось более значимым снижением суммарного балла по шкале NIH-CPSI (табл. 1).

У пациентов основных групп отмечалось в процессе лечения более значимое снижение суммарного балла по шкале IPSS, индекса оценки качества жизни QoL. Императивные симптомы более выражены уменьшались в основных группах, причем у пациентов основной группы 2 была установле-

на достоверная разница с группой сравнения (табл. 1). Улучшение копулятивной функции проявлялось повышением суммарного балла опросника МИЭФ-5 с $16,2 \pm 2,2$ до $19,8 \pm 1,1$, ($p < 0,05$) только у пациентов основной группы 1, что было обусловлено меньшей выраженностью нарушений и более направленным физиотерапевтическим воздействием. При пальцевом исследовании ПЖ у пациентов основных групп в результате лечения выявлено уменьшение болезненности и улучшение консистенции, более выраженное у больных основной группы 1 (табл. 1). Исследование ПС спустя 3–4 недели после проведенного комплексного лечения

более объективно отражало динамику его эффективности. Так, количество лейкоцитов в секрете простаты в основных (1, 2) группах непосредственно сразу после курса лечения было повышенным в 38,5% и 31,1% случаев соответственно, что было обусловлено улучшением дренажной функции ацинусов и сопровождалось нормализацией пальпаторных параметров ПЖ (болезненности и консистенции). Нормализация содержания лейкоцитов происходила спустя месяц после проведенного лечения у 90,4% и 88,9% больных основных (1, 2) групп, соответственно (табл. 1).

В процессе лечения нормализация адаптационной реактивности

Таблица 1. Сравнительная динамика показателей в исследуемых группах (M±σ)

Показатель	Группа сравнения 1 n=24	Основная группа 1 n=52	Группа сравнения 2 n=20	Основная группа 2 n=45
	д/л п/л	д/л п/л	д/л п/л	д/л п/л
NIH-CPSI (S)	$\frac{14,4 \pm 2,1}{11,2 \pm 1,4^*}$	$\frac{14,7 \pm 2,2}{8,1 \pm 1,5^*\#}$	$\frac{18,3 \pm 2,3}{14,8 \pm 2,0^*}$	$\frac{18,5 \pm 2,4^\wedge}{10,3 \pm 2,2^*\#}$
NIH-CPSI (QoL)	$\frac{3,5 \pm 0,4}{2,7 \pm 0,2^*}$	$\frac{3,7 \pm 0,3}{2,1 \pm 0,2^*\#}$	$\frac{4,4 \pm 0,3}{3,2 \pm 0,2^*}$	$\frac{4,5 \pm 0,3^\wedge}{2,6 \pm 0,2^*\#}$
IPSS (S)	$\frac{10,2 \pm 1,3}{8,1 \pm 1,2^*}$	$\frac{10,3 \pm 1,4}{6,4 \pm 1,3^{**}}$	$\frac{15,9 \pm 2,2}{11,4 \pm 1,6^*}$	$\frac{16,2 \pm 2,3^\wedge}{9,1 \pm 1,7^{**}}$
Симптомы наполнения (вопросы 2, 4, 7)*	$\frac{5,0 \pm 0,6}{4,0 \pm 0,4^*}$	$\frac{5,1 \pm 0,6}{3,5 \pm 0,5^{**}}$	$\frac{8,6 \pm 0,5}{5,8 \pm 0,3^*}$	$\frac{8,7 \pm 0,6^\wedge}{4,9 \pm 0,4^{**}\#}$
РПИ, болезненность (балл)	$\frac{2,7 \pm 0,3}{2,3 \pm 0,2}$	$\frac{2,8 \pm 0,2}{1,7 \pm 0,3^{**}\#}$	$\frac{2,7 \pm 0,2}{2,4 \pm 0,2}$	$\frac{2,7 \pm 0,3}{1,9 \pm 0,3^*}$
РПИ, Консистенция (балл)	$\frac{2,8 \pm 0,2}{2,6 \pm 0,1}$	$\frac{2,9 \pm 0,2}{1,9 \pm 0,2^{**}\#}$	$\frac{2,8 \pm 0,2}{2,6 \pm 0,2}$	$\frac{2,9 \pm 0,3}{2,3 \pm 0,2^*}$
Лейкоциты ПС (кол-во в пз)	$\frac{24,6 \pm 8,4}{17,4 \pm 5,3}$	$\frac{25,2 \pm 9,5}{7,9 \pm 3,4^{**}\#}$	$\frac{23,8 \pm 8,2}{15,9 \pm 4,8}$	$\frac{24,8 \pm 9,7}{8,2 \pm 3,8^{**}}$
Q _{max} (мл/с)	$\frac{17,5 \pm 1,8}{18,8 \pm 1,1}$	$\frac{17,3 \pm 2,0}{22,7 \pm 1,2^{**}\#}$	$\frac{13,4 \pm 1,3}{15,5 \pm 1,0}$	$\frac{13,1 \pm 1,4^\wedge}{16,9 \pm 1,1^{**}\#}$
V (мл)	$\frac{285,3 \pm 21,5}{296,3 \pm 17,6}$	$\frac{278,4 \pm 22,7}{328,2 \pm 18,3^*}$	$\frac{242,3 \pm 20,1}{263,8 \pm 16,4}$	$\frac{236,3 \pm 20,3^\wedge}{282,7 \pm 18,4^*}$
Объем ОМ (мл)	$\frac{14,3 \pm 5,7}{9,6 \pm 2,9}$	$\frac{14,8 \pm 5,4}{4,7 \pm 2,6}$	$\frac{28,5 \pm 4,2}{18,2 \pm 3,5}$	$\frac{28,2 \pm 4,6^{\wedge\wedge}}{15,4 \pm 3,7}$

Примечание: * – критерий значимости различий внутри групп при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$; # – критерий значимости различий с группой сравнения, при $p < 0,05$; ^ – критерий значимости различий между основными группами, при $p < 0,05$; ^^ – при $p < 0,01$; ПС – простатический секрет, ОМ – остаточная моча, V – объем мочеиспускания, пз – в поле зрения, РПИ – ректально-пальцевое исследование, ПЖ – предстательная железа, д/л – до лечения, п/л – после лечения, * – по шкале IPSS.

происходила относительно чаще у пациентов основных (1, 2) групп, что свидетельствовало о хорошей переносимости лечения и проявлялось повышением количества пациентов с реакцией спокойной активации и снижением с реакцией повышенной активации при высоком уровне реактивности. Уровень ПСА через 1 месяц после проведенного лечения в основных (1, 2) группах не превышал исходных значений показателей и показателей в группах сравнения (табл. 2).

По данным урофлоуметрии отмечалось увеличение Q_{\max} и эффективной емкости мочевого пузыря только у пациентов основных (1, 2) групп, причем показатели Q_{\max} достоверно отличались от аналогичных в группах сравнения (табл. 1). При ультразвуковом исследовании ПЖ отмечено некоторое уменьшение ее размеров за счет снижения отечности, улучшение экоструктуры и статистически значимое снижение объема остаточной мочи, более выраженное в основных группах больных ($p < 0,01$) (табл. 1). Патологической реакции в виде усиления болей, дизурии, болезненности при РПИ на проводимое

физиолечение в основных группах больных не наблюдалось.

Интегральный показатель эффективности лечения («улучшение» и «значительное улучшение») у больных основных (1, 2) групп и групп сравнения (1, 2) составил 90,4%, 86,7% и 61,5%, 57,7%, соответственно ($p < 0,01$).

При анализе отдаленных результатов лечения установлено, что частота рецидивов обострений ХП в течение года наблюдалась у 9 (17,3%) и 8 (17,8%) больных основных (1, 2) групп и у 11 (45,8%) и 8 (40%) больных групп сравнения (в 2,6 и 2,2 раза чаще, соответственно, $p < 0,01$). При динамическом наблюдении через 1 год не выявлено стимулирующего влияния проведенного комплексного лечения на рост гиперплазии ПЖ и прогрессирования ИВО. Объем ПЖ у пациентов основных (1, 2) групп составил $1,0 \pm 0,2$ ($+0,1$ см³) и $1,4 \pm 0,2$ ($+0,2$ см³), соответственно и достоверно не отличался от показателей групп сравнения ($p > 0,05$). Уровень ПСА имел небольшую тенденцию к увеличению как у больных основных (1, 2) групп так и в группах сравнения (1, 2) и составил $1,0 \pm 0,2$

($+0,1$), $1,4 \pm 0,2$ ($+0,2$) и $0,9 \pm 0,2$ ($+0,1$), $1,4 \pm 0,3$ ($+0,2$) нг/мл, соответственно ($p > 0,05$). У пациентов основных (1, 2) групп сохранялась положительная динамика СНМП по данным опросника IPSS, показателей Q_{\max} и $V_{\text{ом}}$. У наблюдаемых больных отсутствовали эпизоды ОЗМ и прогрессирование симптомов заболевания.

Терапевтический эффект низкоэнергетической светодиодной терапии обуславливает противовоспалительное, трофическое и улучшающее микроциркуляцию влияние. Синий спектр излучения более выражено по сравнению с красным подавляет альтернативную и экссудативную фазы воспаления, стимулирует фагоцитоз, улучшает кровообращение и реологические свойства крови, оказывает бактерицидное действие [15]. Магнитное поле заметно снижает поглощение биотканью электромагнитных колебаний, увеличивая глубину проникновения света и уменьшая коэффициент отражения, тем самым потенцируя эффекты воздействия [12]. Ректальные сапропелевые тампоны у пожилых пациентов, в том числе и при ХП

Таблица 2. Отдаленные результаты лечения в исследуемых группах (M±σ)

Показатель	Группа сравнения 1	Основная группа 1	Группа сравнения 2	Основная группа 2
	$\frac{d/l}{(n = 24)}$ отдален. рез – ты (n = 18)	$\frac{d/l}{(n = 52)}$ отдален. рез – ты (n = 44)	$\frac{d/l}{(n = 20)}$ отдален. рез – ты (n = 17)	$\frac{d/l}{(n = 45)}$ отдален. рез – ты (n = 38)
Объем ПЖ (см ³)	$\frac{26,5 \pm 3,1}{27,4 \pm 3,4 (+0,9)}$	$\frac{27,1 \pm 3,2}{27,9 \pm 3,1 (+0,8)}$	$\frac{35,5 \pm 2,3}{36,6 \pm 3,1 (+1,1)}$	$\frac{35,9 \pm 2,5^{\wedge}}{36,9 \pm 3,2 (+1,0)}$
IPSS (S)	$\frac{10,2 \pm 1,3}{9,6 \pm 1,1 (-0,6)}$	$\frac{10,3 \pm 1,4}{9,4 \pm 1,2 (-0,9)}$	$\frac{15,9 \pm 2,2}{15,5 \pm 2,0 (-0,4)}$	$\frac{16,2 \pm 2,3^{\wedge}}{15,3 \pm 1,9 (-0,9)}$
Q_{\max} (мл/с)	$\frac{17,5 \pm 1,8}{19,1 \pm 1,4 (+1,6)}$	$\frac{17,3 \pm 2,0}{22,3 \pm 1,6 (+2,0)}$	$\frac{13,4 \pm 1,3}{15,1 \pm 1,4 (+1,7)}$	$\frac{13,1 \pm 1,4^{\wedge}}{16,3 \pm 1,3 (+3,2)}$
Объем ОМ (мл)	$\frac{14,3 \pm 5,7}{12,3 \pm 3,3 (-2,0)}$	$\frac{14,8 \pm 5,4}{6,4 \pm 2,5 (-10,1)^*}$	$\frac{28,5 \pm 4,2}{25,3 \pm 3,2 (-3,2)}$	$\frac{28,2 \pm 4,6^{\wedge}}{18,7 \pm 3,0 (-9,5)^*}$
ПСА (нг/мл)	$\frac{0,8 \pm 0,2}{0,9 \pm 0,2 (+0,1)}$	$\frac{0,9 \pm 0,2}{1,0 \pm 0,2 (+0,1)}$	$\frac{1,2 \pm 0,3}{1,4 \pm 0,3 (+0,2)}$	$\frac{1,2 \pm 0,3}{1,4 \pm 0,2 (+0,2)}$

Примечание: * – критерий значимости различий внутри групп при $p < 0,05$; \wedge – критерий значимости различий между основными группами, при $p < 0,05$; $\wedge\wedge$ – $p < 0,01$; ОМ – остаточная моча, ПЖ – предстательная железа, д/л – до лечения.

в сочетании с ДГПЖ, проводят при температуре лечебной грязи 37–38°C, однако, при этом происходит уменьшение проницаемости слизистой оболочки прямой кишки для биологически активных веществ, снижение действия химических факторов, что обуславливает недостаточный противовоспалительный эффект. Терапевтическая эффективность сапропеля и микроклизм минеральной воды при сочетании с ПМП существенно повышается, что делает возможным их применение при температуре 37–38°C, исключая тепловой фактор воздействия [6, 14]. Оптимизированные параметры СМТ терапии стимулируют сократительную функцию детрузора и ПЖ и противопоказаны при детрузорной гиперактивности на фоне ИВО [16]. УЗ-терапия обладает преимуще-

ственно противовоспалительным и спазмолитическим эффектом и применяется при гиперрефлексии детрузора [16]. Искусственные йодобромные ванны оказывают регуляторное влияние на гипоталамо-гипофизарную систему, уменьшают динамический компонент ИВО (снижают гипертонус сфинктера) и детрузорную гиперактивность [16].

Заключение

Разработаны показания и алгоритм назначения физиолечения у больных ХП в сочетании с ДГПЖ в зависимости от степени увеличения ПЖ, выраженности дизурических нарушений, преобладания обструктивной или ирритативной симптоматики мочеиспускания. Метод комплексного лечения включал дифференцированное применение сочетанных физиотерапевтических

факторов: низкоэнергетической светоманнитотерапии (синего, инфракрасного диапазонов и ПМП), магнитопелоидотерапии (или микроклизмы минеральной воды), СМТ терапии с оптимизированными параметрами воздействия (или УЗ-терапии) и йодобромных ванн.

Дифференцированное применение при ХП в сочетании с ДГПЖ оптимизированных методов бальнео-физиотерапевтического воздействия позволило расширить показания к его назначению, повысило эффективность, обеспечило хороший профиль переносимости терапии, увеличило период ремиссии и не вызывало прогрессирования гиперплазии простаты, инфравезикальной обструкции, повышения риска острой задержки мочеиспускания и оперативного лечения. ■

Список литературы

1. Гаркави Л.Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, Т.С. Кузьменко. М.: ИМЕДИС, 1998. 656 с.
2. Георгиади-Авиенко К.А. Послеоперационное восстановительное лечение больных с дисгормональной гиперплазией предстательной железы / К.А. Георгиади-Авиенко, К.Ю. Мутчаев, О.Ш. Куртаев. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2007, №5. С. 26–29.
3. Голубчиков В.А. Физиотерапия в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы I ст. с сопутствующим хроническим простатитом / В.А. Голубчиков, А.Г. Кочетов, Н.В. Ситников // Мат. конференции Мужское здоровье. М.: 2005. С. 173–174.
4. Горилковский Л.М. Эпидемиология и факторы риска развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы. В кн. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы / Под ред. Н.А. Лопаткина. М.: 1999. С. 10–18.
5. Казаков В.Ф. Бальнеотерапия ишемической болезни сердца / В.Ф. Казаков, В.Г. Серебряков. М.: Медицина, 2004. 256 с.
6. Левицкий Е.Ф. Комплексное применение природных лечебных факторов и поля постоянных магнитов в эксперименте и клинике / Левицкий Е.Ф., Кузьменко Д.И., Лаптев Б.И. Томск, Изд-во Том. ун-та, 2001. 150 с.
7. Лоран О.Б. Комплексная терапия ирритативных расстройств мочеиспускания после трансуретральной резекции простаты и аденомектомии / О.Б. Лоран, А.В. Марков, И.В. Лукьянов // Урология. 2007. №4. С. 41–44.
8. Михайличенко В.В. Хронический простатит у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы / В.В. Михайличенко, О.Л. Тиктинский, В.Н. Фесенко и др. // Тезисы научных трудов 1-го конгресса Профессиональной Ассоциации Андрологов России (Кисловодск. 22–26 апреля 2001). М., 2001. С. 25.
9. Неймарк Б.А. Трансректальная магнитотерапия аденомы простаты на аппарате «Интрамаг» в профилактике послеоперационных осложнений после трансуретральной резекции доброкачественной гиперплазии предстательной железы. / Б.А. Неймарк, А.И. Неймарк, И.В. Снегирев // Урология. 2006. №2. С. 75–79.
10. Ткачук В.Н. Медикаментозное лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы. М.: МДВ, 2009. 128 с.
11. Трапезникова М.Ф. Медикаментозная терапия хронического простатита у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы / М.Ф. Трапезникова, К.В. Поздняков, А.П. Морозов // Трудный пациент. 2006. Т. 4, №8. С. 15–19.
12. Улащик В.С. Общая физиотерапия: Учебник / В.С. Улащик, И.В. Лукомский. Минск. Интерпрессервис; Книжный Дом, 2003. 510 с.
13. Ушаков А.А. Анализ эффективности применения некоторых физических методов в комплексном лечении хронического простатита и доброкачественной гиперплазии предстательной железы / А.А. Ушаков, И.Ю. Бронников // Лечащий врач. 1999. №6. С. 50–53.
14. Физиотерапия и курортология. Книга II. / Под ред. В.М. Боголюбова. М.: Бином, 2008. 312 с.
15. Фототерапия. Руководство для врачей / Под ред. Н.Р. Палеева. М.: Медицина, 2001. 390 с.
16. Частная физиотерапия: Учебное пособие / Под ред. Г.Н. Пономаренко. М.: Медицина, 2005. 744 с.

Впервые опубликовано в журнале «Курортная медицина», 4/2013, с.52-56.

Применение препарата Леволет® у мужчин с хроническим простатитом в реальной клинической практике



Корнеев И.А.

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург

Представлены результаты наблюдательного исследования применения левофлоксацина (препарат Леволет®) в этиотропной терапии хронического простатита. Отмечается эффективность и безопасность препарата Леволет® в качестве лекарственного средства первой линии лечения хронического простатита.

Введение

Хронический простатит – это широко распространенное заболевание у мужчин, для которого характерны симптомы, снижающие трудоспособность и качество жизни: боль, расстройства мочеиспускания, нарушение копулятивной функции. Профессиональные сообщества [1, 2] рекомендуют проводить диагностику и лечение больных хроническим простатитом на основании определения принадлежности к классификационным категориям, предложенным в США Национальным институтом диабета, заболеваний системы пищеварения и почек и Национальным институтом здоровья [3].

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, при хроническом бактериальном воспалении предстательной железы, а также при абактериальном

простатите (воспалительном синдроме хронической тазовой боли) эффективно проведение антибактериальной терапии в течение четырех-шести недель. Препаратами первой линии являются фторхинолоны (ципрофлоксацин и левофлоксацин), поскольку наряду с хорошей переносимостью они легко проникают в зоны воспаления предстательной железы и высокоактивны в отношении возбудителей простатита [4]. Несмотря на то что терапия левофлоксацином по сравнению с применением ципрофлоксацина при хроническом простатите способствует более выраженному снижению клинической симптоматики [5] и демонстрирует лучшие показатели эрадикации возбудителя [6, 7], ее используют реже, возможно, из-за недостаточной осведомленности врачей о ее высокой эффективности [8].

Цели и задачи исследования

Представляет интерес анализ результатов наблюдательного исследования применения левофлоксацина (препарата Леволет®, «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.») при хроническом простатите у взрослых пациентов отечественными специалистами в условиях реальной клинической практики. В ходе исследования оценивали общие результаты проведенной терапии препаратом Леволет® у пациентов с хроническим простатитом, определяли безопасность и переносимость препарата при 28-дневном курсе терапии, изучали приверженность пациентов лечению.

Материал и методы исследования

Выполнено многоцентровое открытое неинтервенционное (на-

блюдательное) пострегистрационное когортное исследование с участием взрослых пациентов с хроническим простатитом, которые получали препарат Леволет® в качестве этиотропной терапии в рутинной клинической практике. Проанализированы материалы обследования и лечения 476 мужчин в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст 40,5±0,5 года), которым в условиях 35 исследовательских центров Москвы, Санкт-Петербурга, Казани и Новосибирска по поводу хронического простатита был назначен левофлоксацин (Леволет®) внутрь в дозе 500 мг один раз в сутки в течение 28 дней.

Изучены исходные характеристики группы пациентов (возраст, антропометрические данные, наличие сопутствующих заболеваний и используемых при их лечении лекарственных средств), сопоставлена назначенная и фактическая длительность терапии препаратом Леволет®. Общие результаты терапии оценивали с учетом мнения врача по интегральной шкале общей оценки результатов терапии (Integrative Medicine Outcome Scale – IMOS): полное выздоровление, значительное улучшение, улучшение от незначительного до умеренного, без изменений, ухудшение. Кроме того, проводилась субъективная оценка лечения по интегральной шкале оценки удовлетворенности пациента результатами лечения (Integrative Medicine Patient Satisfaction Scale – IMPSS): всецело удовлетворен, удовлетворен, отношусь нейтрально, неудовлетворен, крайне неудовлетворен. В ходе лечения регистрировали нежелательные побочные явления и оценивали приверженность пациентов назначенной терапии. Полученные данные были подвергнуты обработке с помощью стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа.

Результаты исследования

Анализ распределения обследованных пациентов по возрасту показал, что большинство из них относилось к возрастной группе

от 30 до 50 лет. Наибольшее число пациентов было отобрано врачами Москвы и Новосибирска, при этом в Новосибирске, в отличие от других городов, в исследование было включено меньше мужчин в возрасте до 30 лет. Достоверных различий по возрасту, росту, массе тела и индексу массы тела среди больных, живущих в разных городах, не выявлено.

317 (66,6%) мужчин не имели сопутствующих заболеваний. У остальных пациентов наиболее распространенными заболеваниями мочеполовой системы оказались мочекаменная болезнь (n=32, 14,6%), доброкачественная гиперплазия предстательной железы (n=34, 15,5%), бесплодие (n=4, 1,8%) и эректильная дисфункция (n=9, 4,1%). Только 94 (19,7%) мужчины с хроническим простатитом ранее получали антибактериальную терапию (по отдельности или в сочетании): фторхинолоны, макролиды, тетрациклины и триметоприм – 44 (9,2%), 43 (9,0%), 30 (6,3%) и 4 (0,8%) пациентов соответственно. Кроме того, ранее по поводу хронического простатита некоторые пациенты принимали тамсулозин, экстракт простаты и нестероидные противовоспалительные средства (16 (3,4%), 6 (1,3%) и 3 (0,6%) пациента соответственно).

Большинство мужчин предъявляли жалобы на боли в тазовой области и расстройства мочеиспускания, реже встречались нарушения семяизвержения (458 (96,2%), 441 (92,7%) и 120 (25,2%) человек соответственно). Признаки хронического простатита при физикальном обследовании выявлены у 449 (94,3%) мужчин.

Микробиологическое исследование, позволявшее идентифицировать возбудителя, выполнено у 410 (86,1%) пациентов. У большинства больных (n=247, 60,2%) обнаружена моноинфекция *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* выявлена у 47 (11,5%) пациентов, *Enterococcus faecalis* – у 24 (5,8%), *Pseudomonas aeruginosa* – у 21 (5,1%), *Staphylococcus epidermidis* – у 14 (3,4%), микст-инфекция *Escherichia*

coli с другими возбудителями – у 23 (5,6%) пациентов. Анализ резистентности выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам выполнен у 399 (97,3%) пациентов, при этом чувствительность возбудителей к фторхинолонам выявлена в 398 (99,8%) случаях.

Всем больным назначен препарат Леволет® внутрь в дозе 500 мг один раз в сутки в течение 28 дней. Сопутствующая терапия рекомендована 216 (45,4%) пациентам, чаще выписывали препараты для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы, альфа-адреноблокаторы и нестероидные противовоспалительные средства, реже противогрибковые средства и производные нитрофурана. Шесть (1,3%) пациентов не завершили 28-дневный курс терапии, среди которых только один (0,2%) из-за развития нежелательного побочного явления. Таким образом, показатель комплаентности составил 98,7% (95% доверительный интервал 97,3–99,5). При оценке общих результатов терапии по шкале IMOS в большинстве – 474 (99,6%) – анкет врачи отметили положительный эффект от лечения. При этом они определяли состояние пациентов как «полное выздоровление» и «значительное улучшение» у 192 (40,3%) и 249 (52,3%) мужчин соответственно. Не зарегистрировано ни одного пациента, состояние которого ухудшилось при приеме препарата, у двух (0,4%) состояние не изменилось, у 33 (6,9%) улучшение было незначительным. Согласно результатам логистического регрессионного анализа, более молодой возраст мужчин оказался единственным независимым фактором, позволяющим прогнозировать высокую вероятность полного выздоровления. Анкету оценки терапии по шкале IMPSS заполнили 458 (96,2%) пациентов, подавляющее большинство оказалось удовлетворено лечением: ответ «удовлетворен» выбрали 189 (41,3%) мужчин, ответ «всецело удовлетворен» – 247 (53,9%) мужчин.

Нежелательные явления (неприятные ощущения или симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта) зарегистрированы у восьми (1,6%) пациентов, однако отмена препарата в связи с этим потребовалась лишь в одном случае, исходом этих явлений всегда было выздоровление без последствий.

Обсуждение результатов

Леволет® (левофлоксацин) – фторхинолон, противомикробное бактерицидное средство широкого спектра действия. Левифлоксацин активен в отношении большинства штаммов микроорганизмов *in vitro* и *in vivo*. Антибактериальный эффект этого препарата обеспечивает блок ДНК-гиразы (топоизомеразы II) и топоизомеразы IV, что приводит к нарушению суперспирализации и сшивки разрывов ДНК с последующим прекращением ее синтеза. В связи с тем, что возбудители хронического простатита высокочувствительны

к левофлоксацину, а также принимаемая во внимание характерные для фторхинолонов быструю всасываемость при приеме внутрь и способность хорошо проникать в предстательную железу, вовлеченную в воспалительный процесс [9–12], левофлоксацин наряду с другими фторхинолонами [13] включен в первую линию терапии у больных хроническим простатитом.

Проведенное исследование подтверждает эти данные и доказывает высокую эффективность, безопасность и переносимость 28-дневного курса применения лекарственного средства Леволет®. Несмотря на то что левофлоксацин может привести к улучшению состояния больных хроническим бактериальным простатитом при назначении 750 мг/сут. коротким двухнедельным курсом, было доказано, что пероральный прием этого препарата по 500 мг/сут. на протяжении 28 дней позволяет добиться лучших результатов [14]. При этом, как и в настоящем

исследовании, пациенты хорошо переносят лечение и крайне редко отказывались от лекарства из-за нежелательных побочных явлений.

Особенностью настоящего исследования является его проведение в условиях реальной клинической практики отечественными специалистами, что позволяет прогнозировать схожие высокие показатели бактериальной чувствительности и эффективности лечения препаратом Леволет® россиян, страдающих хроническим простатитом. Эти данные соответствуют результатам аналогичных работ, проведенных зарубежными специалистами [15].

Заключение

Леволет® является эффективным и безопасным лекарственным средством первой линии при лечении больных с хроническим простатитом, которое можно рекомендовать для более широкого применения в рутинной клинической практике. ■

Список литературы

1. Урология. Российские клинические рекомендации / под ред. Н.А. Лопаткина. 2-е изд., перераб. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
2. EAU Guidelines. 2014 ed. // www.uroweb.org/fileadmin/EAUN/guidelines/Extended_guidelines_GL_2014_final_April.pdf.
3. Krieger J.N., Nyberg L. Jr., Nickel J.C. NIH consensus definition and classification of prostatitis // JAMA. 1999. Vol. 282. №3. P. 236–237.
4. Bjerklund Johansen T.E., Gruneberg R.N., Guibert J. et al. The role of antibiotics in the treatment of chronic prostatitis: a consensus statement // Eur. Urol. 1998. Vol. 34. №6. P. 457–466.
5. Altintas R., Oguz F., Beytur A. et al. Comparison of results after flouroquinolons and combination therapies in type IIIA chronic prostatitis // Actas Urol. Esp. 2013. Vol. 37. №10. P. 619–624.
6. Zhang Z.C., Jin F.S., Liu D.M. et al. Safety and efficacy of levofloxacin versus ciprofloxacin for the treatment of chronic bacterial prostatitis in Chinese patients // Asian J. Androl. 2012. Vol. 14. №6. P. 870–874.
7. Чеснокова М.Г., Новиков А.И., Новиков Ю.А. и др. Особенности микробиологической диагностики хронического бактериального простатита // Урология. 2010. №6. С. 47–50.
8. Naber K.G. Management of bacterial prostatitis: what's new? // BJU Int. 2008. Vol. 101. Suppl. №3. P. 7–10.
9. Cai T., Mazzoli S., Meacci F. et al. Epidemiological features and resistance pattern in uropathogens isolated from chronic bacterial prostatitis // J. Microbiol. 2011. Vol. 49. №3. P. 448–454.
10. Gao C.H., Yu L.S., Zeng S. et al. Personalized therapeutics for levofloxacin: a focus on pharmacokinetic concerns // Ther. Clin. Risk Manag. 2014. Vol. 10. P. 217–227.
11. Trinchieri A. Role of levofloxacin in the treatment of urinary tract infections // Arch. Ital. Urol. Androl. 2001. Vol. 73. №2. P. 105–113.
12. Drusano G.L., Preston S.L., van Guilder M. et al. A population pharmacokinetic analysis of the penetration of the prostate by levofloxacin // Antimicrob. Agents Chemother. 2000. Vol. 44. №8. P. 2046–2051.
13. Perletti G., Marras E., Wagenlehner F.M. et al. Antimicrobial therapy for chronic bacterial prostatitis // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Vol. 8. CD009071.
14. Paglia M., Peterson J., Fisher A.C. et al. Safety and efficacy of levofloxacin 750 mg for 2 weeks or 3 weeks compared with levofloxacin 500 mg for 4 weeks in treating chronic bacterial prostatitis // Curr. Med. Res Opin. 2010. Vol. 26. №6. P. 1433–1441.
15. Wagenlehner F., Roscher K., Naber K.G. Practice management of chronic bacterial prostatitis with levofloxacin // Aktuelle Urol. 2011. Vol. 42. №3. P. 184–189.

Впервые опубликовано в журнале «Эффективная фармакотерапия», 54/2014, стр. 28–30.

ЛЕВОЛЕТ

левофлоксацин

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



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

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



Показания к применению

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



ЛЕВОЛЕТ

левофлоксацин

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



DR. REDDY'S

Форма выпуска и упаковка

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

Показания к применению

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



Способ применения и дозы

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

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

Противопоказания

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

Побочные действия

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

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

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

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

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

Лекарственные взаимодействия

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

Особые указания

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

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

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

Перед назначением и применением внимательно прочитайте инструкцию по медицинскому применению!

Отпускается по рецепту врача.

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

Представительство Компании «Д-р Редди'с Лабораторис Лимитед» в РК 050012 г. Алматы, ул. Джандосова, 21,

абонентский ящик №7, тел/факс: +7 727 3941294, 3941305.

Разрешение №3495 от 26.06.2012г.



Профилактика расстройств мочеиспускания после HIFU-терапии рака предстательной железы



Шестаев А.Ю.¹, Протощак В.В.¹, Синельников Л.М.¹, Кардиналова В.А.¹, Елоев Р.А.²

¹ Клиника урологии ФГБВОУ ВПО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России, г. Санкт-Петербург

² ГБ №40, г. Санкт-Петербург

В настоящее время в мире отмечается значительный рост заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ), достигающий в среднем 3% в год. В структуре онкологической смертности у мужчин в России, как и во многих экономически развитых странах, РПЖ занимает 2-е место [1].

В нашей стране в 2010 г. на учете состояло 107 942 больных РПЖ. Прирост за 10 лет (2000–2010 гг.) составил 155% [2]. При этом 44,8% вновь выявленных заболеваний приходилось на долю локализованного РПЖ (I–II стадии). В конце 2009 г. летальность от РПЖ в РФ составляла 8,9% (по сравнению с 2003 г. – 17,5%) [3]. Кроме традиционных методов лечения РПЖ (радикальная простатэктомия – РПЭ, дистанционная лучевая терапия – ДЛТ) все большее распространение получают такие лечебные технологии, как высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая (УЗ) абляция (HIFU), брахитерапия и криодеструкция. Их преимущества по сравнению с общепринятой терапией очевидны: это малоинвазивность и, как следствие, более короткий срок госпитализации и реабилитации пациентов. Современные и высокотехнологичные методы лечения локализованного РПЖ –

фокусированная УЗ-абляция и брахитерапия – нашли широкое клиническое применение у больных РПЖ [4, 5]. Немалое число исследований посвящено анализу эффективности этих методик, безрецидивной выживаемости (БРВ), показаниям к применению. Однако имеется недостаточно сведений о побочных эффектах и методах их профилактики [6].

HIFU-терапия является классическим примером малоинвазивного метода лечения РПЖ. Стратегия проведения HIFU менялась на протяжении ряда лет по мере поступления новых данных об эффективности метода и его осложнениях. За прошедшие годы сформировалось несколько подходов к проведению HIFU-терапии: монотерапия HIFU, которая активно применялась в первые 4 года существования данного метода лечения; одновременное выполнение трансуретральной резекции (ТУР) пред-

стательной железы (ПЖ) и сеанса HIFU-терапии в рамках одного вмешательства; последовательное выполнение HIFU-терапии через 4 нед. после проведения ТУР ПЖ. Последние 2 подхода обусловлены высокой частотой (около 35%) обструктивных осложнений HIFU-терапии из-за отторжения некротизированной ткани.

ТУР уменьшает объем ПЖ, что делает последующую HIFU-терапию более удобной и радикальной. Также применение HIFU после ТУР ПЖ имеет значительные преимущества, которые проявляются в уменьшении надир-специфического антигена (ПСА) после УЗ-абляции до 0,1–0,2 нг/мл по сравнению с 0,5–1,0 нг/мл при монотерапии [7].

Наиболее часто описываемым побочным эффектом HIFU-терапии является длительная задержка мочи. С целью сокращения времени экспозиции уре-

трального катетера и снижения частоты осложнений проводились исследования комбинации ТУР ПЖ и HIFU. Проведена серия наблюдений, включавшая 300 больных локализованным РПЖ, подвергнутых одномоментной ТУР ПЖ и HIFU под спинальной или общей анестезией. В 250 случаях применяли 1 сеанс, в 50 – 2 сеанса HIFU в течение 1 лечебной сессии. Средняя продолжительность комбинированной процедуры составила 2 ч. 48 мин. Уретральный катетер удаляли на 3-и сутки, средняя продолжительность госпитализации составила 5 дней. При среднем сроке наблюдения в 6 мес. отрицательные результаты биопсии зарегистрированы в 80% наблюдений, медиана уровня ПСА была равна 0,9 нг/мл. После лечения средняя сумма баллов по международной шкале симптомов заболеваний ПЖ составила 6,7 по сравнению с 7,5 до операции. Эректильная функция осталась сохраненной у 73% больных, у которых на дооперационном этапе она не была нарушена [8]. Хорошие результаты комбинированного применения HIFU и ТУР ПЖ подтверждены в исследовании, включившем 271 больного локализованным РПЖ с исходным уровнем ПСА <15 нг/мл. В данной серии наблюдений 96 пациентов (1-я группа) получили только HIFU-терапию, 175 (2-я группа) – комбинированное лечение (HIFU и ТУР ПЖ). Средняя масса удаленной ткани железы составила 15,7 г (2–110 г, медиана – 12,5 г). В удаленных тканях опухоль обнаружена в 51,6% наблюдений. Средний срок наблюдения за больными составил $18,7 \pm 12,1$ мес. в группе, получавшей только HIFU, и $10,9 \pm 6,2$ мес. после комбинации HIFU и ТУР ПЖ. Гистологические результаты в группах были одинаковы: отрицательные результаты биопсии после лечения получены у 87,7% пациентов в 1-й и у 81,6% больных во 2-й группе, разница результатов недостоверна. Медиана минимального значения ПСА

в обеих группах равна 0,0 нг/мл. Средняя продолжительность отведения мочи цистостомическим дренажем составила 40 дней после HIFU-терапии и 7 дней после HIFU в сочетании с ТУР ПЖ. Данное исследование наглядно продемонстрировало преимущество комбинированного лечения перед HIFU в монорежиме [9, 10]. Однако HIFU-терапия в сочетании с ТУР ПЖ ассоциирована с определенными осложнениями. Наиболее распространенными являются стрессовое недержание мочи I и II степени, инфравезикальная обструкция и стриктура простатического отдела уретры. Тяжелое недержание мочи и уретроректальный свищ в настоящее время регистрируются редко, особенно при грамотном отборе пациентов с соблюдением всех критериев включения, таких как толщина стенки прямой кишки не менее 6 мм и отсутствие анатомических аномалий прямой кишки.

Цель исследования

Определение и профилактика факторов, предрасполагающих к возникновению расстройств мочеиспускания у больных РПЖ после HIFU-терапии в сочетании с ТУР ПЖ.

Материалы и методы

В клинике урологии ВМА им. С.М. Кирова в период с сентября 2008 по июнь 2013 г. выполнены сеансы HIFU-терапии 98 пациентам. Критериями включения пациентов в исследование служили локализованный РПЖ стадии T1-2K0M0 и местно-распространенная аденокарцинома стадии T3aK0M0 (см. рисунок). Всем больным проводилось клиническое обследование, включавшее сбор анамнеза, клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам, коагулограмму, концентрацию ПСА в сыворотке крови, пальцевое ректальное ис-

следование и УЗ-сканирование ПЖ, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, трансректальную мультифокальную биопсию железы, магнитно-резонансную томографию малого таза и остеосцинтиграфию. Всем пациентам проводилась ТУР ПЖ с целью уменьшения объема обрабатываемой при процедуре абляции ткани. Характеристики пациентов были следующие: медиана возраста – 66,2 (48–73) года, медиана объема ПЖ до ТУР – 39,5 (20–81) см³, медиана объема ПЖ после ТУР – 22,8 (15–36) см³, медиана объема остаточной мочи – 44,6 (10–76) мл/с, медиана уровня ПСА – 8,8 (0,8–19,3) нг/мл, число пациентов с положительным посевом мочи (рост микроорганизмов в концентрации $\geq 10^5$ КОЕ/мл) – 45, число пациентов с отрицательным посевом мочи (рост микроорганизмов отсутствовал) – 53.

Пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили 29 мужчин, которым ТУР ПЖ была выполнена за 3 дня до применения HIFU. Во 2-й группе, включавшей 69 больных, ТУР была выполнена за 1 мес. до основной операции. Каждая из групп была разделена на 2 подгруппы – в одной после УЗ-абляции был установлен уретральный катетер сроком на 10 сут., во 2-й – накладывалась эпицистостома с последующим перекрытием ее на 3-и сутки после абляции и самостоятельным мочеиспусканием.

В послеоперационном периоде все пациенты получали следующую схему медикаментозной терапии: α -адреноблокатор (тамсулозин, 0,4 мг/сут.), фторхинолоны (ципрофлоксацин, 500 мг 2 раза в сутки) до 10 дней, нестероидные противовоспалительные средства (диклофенак 50 мг, ректальные свечи) до 5 дней.

Результаты

В послеоперационном периоде у пациентов возникли следу-

ющие осложнения: недержание мочи I и II степени – у 9 (9,2%), стриктура простатического отдела уретры – у 4 (4,1%), инфравезикальная обструкция – у 8 (8,2%) больных. В 1-й группе стрессовое недержание мочи отмечено у 5 (17,2%) мужчин, стриктура простатического отдела уретры – у 3 (10,3%), инфравезикальная обструкция – у 2 (6,9%). Во 2-й группе в 5,8% случаев было недержание мочи, в 1,4% наблюдений – стриктура простатического отдела уретры, инфравезикальная обструкция возникла у 8,7% обследованных больных. Следовательно, у пациентов, которым ТУР ПЖ выполняли за 1 мес. до HIFU-терапии, инконтиненция и стриктура простатического отдела уретры возникали значительно реже, чем у пациентов, которым ТУР была выполнена за 3 дня до основной операции (табл. 1).

Сравнительный анализ методов дренирования мочевого пузыря (МП) показал следующее (табл. 2). В 1-й группе при установке уретрального катетера недержание мочи наблюдалось у 2 (12,5%) мужчин, стриктура простатического отдела уретры – у 1 (6,3%), инфравезикальной обструкции не наблюдалось ни у одного пациента. При наложении эпицистостомы в 23,1% случаев было стрессовое недержание мочи, в 15,4% наблюдений – стриктура простатического отдела уретры, инфравезикальная обструкция возникла у 15,4% обследованных больных. Во 2-й группе при установке уретраль-

ного катетера инконтиненция I и II степени была у 2 (5,1%) мужчин, стриктура простатического отдела уретры не отмечена ни у одного пациента, инфравезикальная обструкция возникла у 3 (7,7%). При наложении эпицистостомы в 6,7% случаев отмечалось недержание мочи, в 3,3% наблюдений – стриктура простатического отдела уретры, инфравезикальная обструкция возникла у 3% обследованных больных. Из полученных данных видно, что при выполнении ТУР за 3 дня до HIFU-терапии при наложении эпицистостомы недержание мочи и стриктура простатического отдела уретры возникают в 2 раза чаще, чем при установке уретрального катетера. При ТУР ПЖ за 1 мес. значительного различия в количестве возникших осложнений в зависимости от вида дренирования МП не выявлено (см. табл. 2).

Обсуждение

В нашем исследовании всем пациентам проводилась ТУР ПЖ. Стриктура уретры и склероз шейки МП (ПЖ) – наиболее частые осложнения отдаленного периода, возникающие у 2–10% больных, перенесших ТУР ПЖ. Основными причинами данных осложнений являются механическая травма, электротравма и воспалительный процесс. Недержание мочи после ТУР диагностируется у 0,5–2% пациентов и развивается или вследствие ятрогенной травмы «наружного сфинктера» МП, или в результате периуретрального фиброза, возникающего при перфорации дистальных отделов капсулы ПЖ и экстравазации ирригационного раствора. После операции в простатическом отделе уретры имеется раневая поверхность. Как и любая рана, она подвержена большому риску присоединения инфекции. В патогенетическом плане раз-

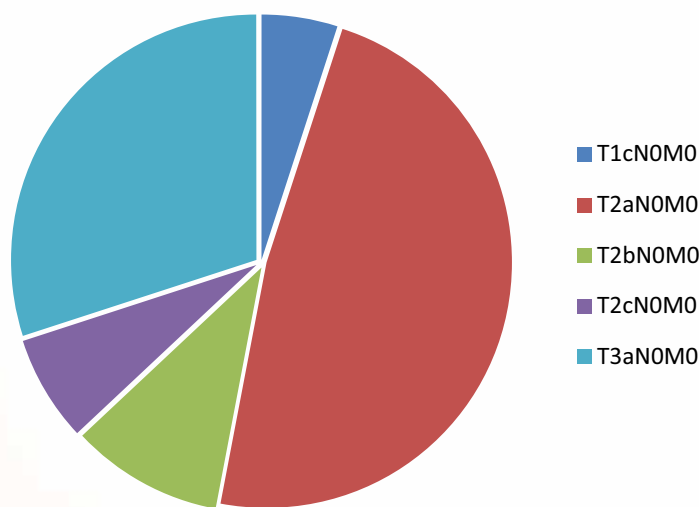


Рисунок. Распределение пациентов по стадиям (TNM).

Таблица 1. Сравнительная оценка возникновения осложнений в зависимости от сроков выполнения ТУР

Группа пациентов по срокам выполнения ТУР	Всего	Осложнения			Без осложнений
		недержание мочи (I–II степени)	стриктура простатического отдела уретры	инфравезикальная обструкция	
За 3 дня до HIFU-терапии, n (%)	29 (29,6)	5 (17,2)	3 (10,3)	2 (6,9)	19 (65,6)
За 1 мес. до HIFU-терапии, n (%)	69 (70,4)	4 (5,8)	1 (1,4)	6 (8,7)	58 (84,1)

Таблица 2. Сравнительная оценка возникновения осложнений в зависимости от метода дренирования МП

Группа пациентов по срокам выполнения ТУР и по методу дренирования	Всего	Осложнения		
		недержание мочи (I–II степени)	стриктура простатического отдела уретры	Инфравезикальная обструкция
За 3 дня до HIFU-терапии: Уретральный катетер после HIFU, n (%)	16 (55,2)	2 (12,5)	1 (6,3)	0
Эпицистостома, n (%)	13 (44,8)	3(23,1)	2 (15,4)	2 (15,4)
За 1 мес. до HIFU-терапии: Уретральный катетер после HIFU, n (%)	39 (56,5)	2(5,1)	0	3 (7,7)
Эпицистостома, n (%)	30 (43,5)	2 (6,7)	1 (3,3)	3 (10,0)

витие стриктуры уретры проходит несколько стадий: повреждение уретерия и нарушение целостности слизистой оболочки, образование мочевого затека, наложение вторичной инфекции, пролиферация и грануляция тканей, приводящая в итоге к рубцово-склеротическим процессам.

За промежуток времени в 1 мес. после ТУР исчезает воспалительный процесс, происходит относительное заживление раневой поверхности (которая находится в непосредственной близости от сфинктера МП), и при HIFU-терапии происходит термическое воздействие уже не на свежетравмированную ткань в

отличие от ТУР за 3 дня, соответственно, снижается риск возникновения дизурических явлений в послеоперационном периоде. Дренирование МП является неотъемлемой частью при HIFU-терапии, так как имеет место обструкция нижних мочевых путей вследствие отека ПЖ. Почти у половины исследованных нами больных в предоперационном периоде имелся положительный посев мочи. Уретральный катетер механически предохраняет простатический отдел уретры от попадания инфицированной мочи на раневую поверхность после ТУР, тем самым снижается риск возникновения осложнений.

Заключение

Таким образом, применение HIFU для лечения больных РПЖ вызывает значительное количество расстройств мочеиспускания. Наиболее распространенными являются стрессовое недержание мочи I и II степени, инфравезикальная обструкция и стриктура простатического отдела уретры.

Короткий промежуток между выполнением ТУР ПЖ и HIFU-терапии увеличивает вероятность возникновения дизурических явлений в послеоперационном периоде. Оптимальный срок выполнения ТУР перед HIFU-терапией – 1 мес. ■

Список литературы

- Boyle P., Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005; 16: 481–8.
- Чиссов В.И., Русаков И.Г. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации. *Экспер. и клин. урология* 2011; 2–3: 6–7.
- Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А. и др. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2002–2009 годах по данным официальной статистики. *Экспер. и клин. урология* 2011; 1: 4–10.
- Potters L., Morgenstern C., Calugaru E. et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2008; 179 (5 Suppl): 20–4.
- Thuroff S., Chaussy C. Evolution and outcomes of 3 MHz High intensity focused ultrasound therapy for localized prostate cancer over 15 years. *J Urol* 2013; 190 (2): 702–10.
- Хаметов Р.З. Ультразвуковая абляция и брахитерапия при лечении рака предстательной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2013.
- Шосси К. Мировой опыт HIFU-терапии РПЖ. *Экспер. и клин. урология* 2011; 2–3: 44–7.
- Thuroff S., Chaussy C. High-intensity focused ultrasound: complications and adverse events. *Mol. Urol* 2011; 4: 183–7.
- Gelet A., Chapelon J.Y., Poissonnier L. et al. Local recurrence of prostate cancer after external beam radiotherapy: early experience of salvage therapy using highintensity focused ultrasonography. *Urology* 2004; 63: 625–9.
- Dearnaley D.P., Hall E., Lawrence D. et al. Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. *Br J Cancer* 2011; 92: 488–98.

Впервые опубликовано в журнале «Онкоурология», 2/2014, стр. 62–66.

Эффективность, безопасность и перспективы длительного использования препарата Сиалис® (тадалафил) в режиме один раз в сутки у пациентов с эректильной дисфункцией. Обзор литературы



Пушкарь Д.Ю., Берников А.Н., Живов А.В.
МГМСУ, г. Москва

Эректильная дисфункция (ЭД) является хроническим заболеванием [1, 2] и выявляется у 9,5% 40-летних мужчин [3], достигая 71,2% распространенности у мужчин в возрасте 71–80 лет [4]. Для терапии ЭД в настоящее время используются ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5) силденафил, тадалафил и варденафил. Тадалафил имеет наибольший период полувыведения по сравнению с другими ингибиторами ФДЭ-5 и рекомендован к терапии ЭД по требованию в дозе 20 мг. Тадалафил начинает оказывать эффект уже через 16–30 мин. после приема и длительность его эффекта сохраняется до 36 ч. [5]. Однако даже при такой длительности действия применение препарата по требованию лишь временно улучшает половую функцию. В связи с этим некоторые сексологи наблюдают и высказывают беспокойство о том, что планирование сексуальной активности, связанное с терапией ЭД по требованию, может негативно влиять на психологический статус и качество жизни пациентов, а также их партнеров, особенно тех, для кого спонтанность отношений и/или круглосуточная эффективность является важной [6–10]. Имеются данные о том, что регулярное применение тадалафила у экспериментальных животных способствует частичному регрессированию изменений кавернозных тел и улучшению их оксигенации после селективной двусторонней нейротомии кавернозных нервов [11]. Таким образом, концепция постоянного непрерывного ежедневного приема тадалафила активно обсуждается в последние годы различными исследователями [12–16].

При таком терапевтическом подходе рекомендуется прием 5 мг Тадалафила 1 раз/сут., с возможным уменьшением дозы до 2,5 мг с учетом индивидуальной эффективности и переносимости [5]. Исследователями установлено, что через 5 дней непрерывного приема тадалафила в плазме крови достигается равновесная концентрация

препарата, достаточная для развития и поддержания эффекта с незначительной индивидуальной вариабельностью [17–19]. Важным преимуществом такого вида терапии является возможность использования тадалафила в сочетании с α -адреноблокаторами без какой-либо коррекции дозы [5]. Кроме того, коррекции дозы не требуется

и у пациентов с умеренным нарушением функции почек и печени, а также у тех пациентов, которые получают терапию ингибиторами протеаз (ритонавир) или системы ферментов CYP3A4 (например, кетоконазол). Однако ежедневный прием тадалафила не рекомендуется пациентам с тяжелой почечной недостаточностью [5].

Эффективность и безопасность терапии тадалафилем 1 раз/сут. были оценены в различных многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях у мужчин с ЭД как в общей популяции, так и у больных сахарным диабетом [18, 20–22].

Так, в одном из исследований оценивалась эффективность и безопасность ежедневной терапии тадалафилем в дозе 5 и 10 мг по сравнению с плацебо [18]. В исследование были включены гетеросексуальные мужчины в возрасте старше 18 лет с ЭД, развившейся не менее чем за 3 мес. до включения в исследование. Пациенты не использовали какие-либо другие методы терапии ЭД. Пациенты с ЭД, развившейся вследствие гипогонадизма, радикальной простатэктомии (кроме двусторонней нервосохраняющей операции), тяжелой почечной или печеночной недостаточностью, декомпенсацией сахарного диабета (СД), нестабильной стенокардией, требующей приема нитратов, а также сердечной недостаточностью в исследование не включались [18]. Таким образом, в исследование было включено 268 мужчин, получавших плацебо, тадалафил 5 и 10 мг в соотношении 1:2:2 соответственно. Терапия продолжалась на протяжении 12–15 нед. Из 268 пациентов исследование закончили 234 (50 из них получали плацебо, 93 тадалафил в дозе 5 мг и 91 тадалафил в дозе 10 мг). Ежедневный прием тадалафила в дозе 5 и 10 мг значительно улучшил эректильную функцию пациентов по сравнению с плацебо. Важно отметить, что эффективность препарата не зависела от изначальной тяжести ЭД. Так, на фоне плацебо прирост балла МИЭФ составлял в среднем 0,9, в то время как на фоне 5 и 10 мг тадалафила – 9,7 и 9,4 соответственно ($p < 0,001$). При этом процент пациентов, ответивших «да» на вопрос SEPQ2 («Были ли Вы способны ввести половой член во влагалище партнерши?»), на фоне проведенной терапии плацебо увеличился на 11,2%, а на фоне терапии тадалафилем 5 и 10 мг – на 36,5 и 39,4% соответственно. Кроме того, процент

пациентов, ответивших «да» на вопрос SEPQ3 («Сохранялась ли эрекция достаточно долго для успешного проведения полового акта?») на фоне проведенной терапии плацебо увеличился на 13,2%, а на фоне терапии тадалафилем 5 и 10 мг на 45,5 и 50,1% соответственно ($p < 0,001$).

Следует отметить, что полное устранение ЭД было достигнуто только у 8,3% мужчин, получавших плацебо, в то время как у мужчин, получавших тадалафил в дозах 5 и 10 мг, полное устранение ЭД было достигнуто в 51,5 и 50,5% соответственно. При этом положительно на вопрос GAQ («Улучшила ли проводимая терапия Вашу эрекцию?») ответили 28,3% пациентов, получавших плацебо, в то время как на фоне приема тадалафила в дозе 5 и 10 мг данный показатель составил 84,5 и 84,6% соответственно.

Побочные эффекты терапии были выражены в легкой степени у 53,8% и в умеренной степени у 32,8% пациентов. При этом диспепсия, головная боль, боль в пояснице, животе и миалгия встречались реже у пациентов, которые получали тадалафил в дозе 5 мг (от 2,8 до 6,4%) по сравнению с пациентами, получавшими тадалафил в дозе 10 мг (от 6,7 до 11,4%). Из 34 пациентов, прекративших исследование из-за побочных эффектов (1 – из-за головной боли в группе плацебо; по 1 – из-за головной боли и головокружения в группе тадалафила 5 мг; по 1 – из-за миалгии, головной боли, одышки, и диспепсии и 2 – из-за боли в животе в группе тадалафила 10 мг) [18].

В другом многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании оценивалась эффективность и безопасность ежедневного приема тадалафила в дозе 2,5 и 5 мг при терапии ЭД [20]. В исследование было включено 287 мужчин. Критерии исключения соответствовали таковым в вышеописанном исследовании. Мужчины, получавшие ранее ингибиторы ФДЭ-5 без эффекта, также в исследование не включались. Пациенты были рандомизированы в 3 группы: плацебо ($n=94$), тадалафил 2,5 мг ($n=96$) и тадалафил

5 мг ($n=97$). Терапия продолжалась на протяжении 24 нед., при этом пациенты принимали препарат в одно и то же время вне зависимости от половой активности [20]. На фоне ежедневного приема тадалафила эректильная функция пациентов значительно улучшилась. Так, прирост балла МИЭФ среди пациентов, получавших плацебо, тадалафил 2,5 и 5 мг составил в среднем 1,2, 6,1 и 7,0, соответственно, при этом процент пациентов, ответивших «да» на вопрос SEPQ2, на фоне проведенной терапии составил соответственно 5,2, 24,3 и 26,2%, в то время как для вопроса SEPQ3 данные показатели составили 9,5, 31,2 и 35,1% ($p < 0,001$ для всех параметров сравнений) [20]. При этом положительно на вопрос GAQ ответили 26,1% пациентов, получавших плацебо, в то время как на фоне приема тадалафила в дозе 2,5 и 5 мг данный показатель составил 62,8 и 72,8% соответственно.

Побочные эффекты, выявленные в процессе исследований, в большинстве случаев были незначительными или средними по степени выраженности, транзиторными и уменьшались при продолжении применения препарата. Наиболее частыми побочными эффектами являлись головная боль и диспепсия, а также боль в спине, миалгия и заложенность носа.

Наряду с исследованиями, посвященными изучению эффективности и безопасности тадалафила в общей популяции, было проведено 12-недельное мультицентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование терапии тадалафилем в режиме 1 раз/сут. у больных с СД и ЭД [21]. В исследование были включены мужчины с СД 1-го и 2-го типа и ЭД в возрасте старше 18 лет (средний возраст 57 ± 9 лет) с анамнезом ЭД не менее 3 мес. При этом у 42,6% пациентов была выявлена тяжелая форма ЭД. Пациенты не получали какой-либо терапии ЭД в процессе скрининга и исследования. Больные с показателями HbA1c $> 13,0\%$, клинически значимой почечной или печеночной недостаточностью, неуправ-

ляемой артериальной гипертензией, нестабильной стенокардией, острым периодом инфаркта миокарда или инсульта, а также получающие терапию нитратами в исследование не включались. Кроме того, в исследование не включались пациенты с хирургическими причинами ЭД [21]. Всего в исследование было включено 298 пациентов: 100 из них получали плацебо, 100 – тадалафил 2,5 мг, и 98 – тадалафил 5 мг ежедневно однократно на протяжении 12 нед. Из них 254 (85,2%) закончили исследование [21]. На фоне приема плацебо прирост балла МИЭФ составлял в среднем 1,3, в то время как на фоне 2,5 и 5 мг тадалафила – 4,8 и 4,5, соответственно. При этом процент пациентов, ответивших «да» на вопрос SEPQ2, на фоне проведенной терапии плацебо увеличился на 5,3%, а на фоне терапии тадалафилом 2,5 и 5 мг – на 20,5 и 28,9% соответственно. Кроме того, процент пациентов, ответивших «да» на вопрос SEPQ3, на фоне проведенной терапии плацебо увеличился на 8,2%, а на фоне терапии тадалафилом 2,5 и 5 мг на 25,9 и 25% соответственно ($p < 0,005$).

При этом в исследовании оценивалось влияние терапии тадалафилом на серологические биомаркеры эндотелиальной дисфункции, которые отражают воспалительные и окислительные процессы в артериях. В исследовании не было выявлено статистически значимых изменений в уровнях С-реактивного белка, нитротирозина и др. маркеров ни в одной из групп терапии. Отсутствие подобного эффекта может быть объяснено наличием нескольких факторов: тяжелой патологией сосудистого русла у обследуемых пациентов; невысокой чувствительностью методов, коротким периодом наблюдения или низкой дозой тадалафила [21]. Каких-либо значимых изменений углеводного обмена также не отмечалось в процессе исследования [21]. Из побочных эффектов, выявленных у пациентов, отмечались головная боль, боль в пояснице и диспепсия. Боль в пояснице отмечалась достоверно чаще у пациентов, получавших 5 мг

тадалафила, по сравнению с пациентами, получавшими 2,5 мг тадалафила ($p = 0,028$). Из исследования выбыло 4% пациентов, получавших тадалафил 2,5 мг; 3,1% – тадалафил 5 мг; 4% – плацебо [21].

Учитывая, что ЭД является хроническим заболеванием, требующим постоянной терапии, наряду с вышеописанными исследованиями изучалась эффективность и безопасность более длительного использования пациентами тадалафила в режиме 1 раз/сут. [22]. В процессе исследования пациенты в возрасте старше 18 лет с различной степенью и этиологией ЭД получали 5 мг тадалафила ежедневно в течение 1 года ($n = 234$) или 2 лет ($n = 238$). Показатели эректильной функции у пациентов, получающих тадалафил в течение года, улучшились в среднем на 9,6 и 8,4 балла, полового удовлетворения – на 3,6 и 3,0 балла, общего удовлетворения – на 2,7 и 2,8 балла соответственно. Кроме того, в 2-летнем исследовании положительно на вопрос GAQ ответили 78,9% пациентов [22].

В процессе исследования не было выявлено каких-либо серьезных побочных эффектов, наиболее частыми являлись: в 1-летнем исследовании: диспепсия (9,4%), головная боль (9,4%), боль в пояснице (7,3%), гриппоподобные симптомы (5,6%); в 2-летнем исследовании – артериальная гипертензия (6,3%), ринофарингит (5,9%), синусит (5,9%) и боль в пояснице (5,0%) [22].

Следует отметить, что одним из важных аспектов терапии тадалафилом в режиме 1 раз/сут. является время начала клинического эффекта препарата. Изучению этого аспекта было посвящено мультицентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование [23]. 331 мужчина (2 группы – плацебо, $n = 138$ и тадалафил 5 мг $n = 193$) предпринимал попытку полового контакта в течение первых 10 дней от начала использования препарата. При этом число пациентов, имевших успешный половой акт в период со 2-го по 10-й день приема тадалафила, было статистически значимо выше по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). На

10-й день терапии 131/193 (67,9%) пациентов, получавших 5 мг тадалафила, сообщили об успешных попытках полового акта по сравнению с 52/138 (37,7%) пациентами, получавшими плацебо ($p < 0,0001$) [23]. Таким образом, **прием тадалафила в дозе 5 мг/сут. значительно улучшает половую функцию уже после 2 сут. терапии** [23].

Влияние регулярного приема тадалафила на функцию сосудистого эндотелия и его способность улучшать собственную эрекцию после отмены препарата было изучено в открытом перекрестном исследовании, сравнивавшем регулярный прием тадалафила в дозе 20 мг через день с применением той же дозы препарата по запросу. В данной работе было показано **преимущество регулярного приема тадалафила** с точки зрения его позитивного влияния на такие характеристики функции эндотелия сосудов кавернозных тел, как данные доплерографии полового члена (пиковая систолическая скорость и показатель дилатации кавернозных тел). В группе больных, принимавших тадалафил, регулярно отмечено более значимое улучшение спонтанных эрекций, а позитивные эффекты препарата отмечались и через 2 нед. после его отмены [24].

В одном из экспериментальных исследований было показано, что тадалафил способен снижать интенсивность апоптоза в клетках денервированной кавернозной ткани экспериментальных животных, т.е. обладает цитопротективным действием в отношении сосудистого эндотелия [25]. Эта находка может рассматриваться как основание для раннего регулярного применения препарата в программах реабилитации сексуальной функции после операций на тазовых органах, способных повредить иннервацию кавернозных тел и вызвать ЭД.

Таким образом, согласно данным современных экспериментальных и клинических исследований, **терапия тадалафилом в режиме 1 раз/сут. является эффективной и безопасной**, при этом эффективность не снижается при длительном

применении препарата, а частота побочных эффектов сопоставима с таковой при приеме как тадалафила в режиме по требованию, так и других ингибиторов ФДЭ-5.

К несомненным преимуществам этого режима терапии можно отнести полное отсутствие психологической зависимости от времени приема препарата, учитывая круглосуточную эффективность, положи-

тельное влияние на качество жизни пациентов, а также их партнерш, и конечно же независимость эффекта от приема пищи и алкоголя, позволяющие пациенту вести обычный образ жизни, не меняя своих привычек и сохраняя спонтанность половой активности. Эффект от регулярного приема тадалафила в относительно малых дозах развивается достаточно быстро и сохраня-

ется в течение всего срока приема препарата. Наблюдавшийся в эксперименте положительный эффект в отношении функции эндотелия кавернозных тел дает основания полагать, что тадалафил при длительном регулярном приеме может улучшать эрекцию и после отмены препарата, хотя данное предположение требует подтверждений в дальнейших клинических исследованиях. ■

Список литературы

1. Guay A.T. ED: Erectile Dysfunction = Endothelial Dysfunction. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007; 36: 453–463.
2. Watts G.F., Chew K.K., Stuckey B.G. The erectile-endothelial dysfunction nexus: new opportunities for cardiovascular risk prevention. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4(5): 263–273.
3. Braun M., Wassmer G., Kotz T. et al. Epidemiology of erectile dysfunction: Results of the «Cologne Mae Survey» *Int J Impot Res* 2000; 12: 305–311.
4. Pohnholzer A., Temml C., Mock K. et al. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in 2869 men using a validated questionnaire. *Eur Urol* 2005; 47: 80–86.
5. Cialis® (tadalafil) Product Monograph, Eli Lilly Canada Inc. June 25, 2007.
6. Hanson-Divers C., Jackson S.E., Lue T.F. et al. Health outcomes variables important to patients in the treatment of erectile dysfunction 81. *J Urol* 1998; 159: 1541–1547.
7. Hackett G.I. Patient preferences in treatment of erectile dysfunction: the continuing importance of patient education. *Clinical cornerstone* 2005; 7: 57–65.
8. Leyva M.J. [Erectile dysfunction. Perception of sexuality among men who suffer it]. *Rev Enferm* 2006; 29: 64–68.
9. Eia D., Grivel T., Lachowsky M. et al. [Erectile dysfunction drugs and women]. *Gynecol Obstet Fertil* 2005; 33: 590–593.
10. Simonelli C. Men's psychological experience with erectile dysfunction: a multi-ethnic survey. 2nd World Congress on Men's Health 2002; October 25–27, 2002 in Vienna, Austria: abstract, p 53.
11. Vignozzi L., Filippi S., Morelli A., et al. Effect of chronic tadalafil administration on penile hypoxia induced by cavernous neurotomy in the rat *J Sex Med.* 2006 May; 3(3): 419–31.
12. Heaton J.P.W. The motion: There is a role for chronic treatment with PDE5-inhibitors. *Eur Urol* 2006; 49: 749–753.
13. McMahon C.G. Treatment of Erectile Dysfunction with Chronic Dosing of Tadalafil. *Eur Urol* 2006; 50: 215–217.
14. Hatzimouratidis K., Hatzichristou D. Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors: The Day After. *Eur Urol* 2007; 51: 75–89.
15. McMahon C. Efficacy and safety of daily tadalafil in men with erectile dysfunction previously unresponsive to on-demand tadalafil. *Journal of Sexual Medicine* 2004; 1: 292–300.
16. McMahon C. Comparison of efficacy, safety, and tolerability of on-demand tadalafil and daily dosed tadalafil for the treatment of erectile dysfunction. *Journal of Sexual Medicine* 2005; 2: 415–427.
17. Forgue S.T., Patterson B.E., Bedding A.W., et al. Tadalafil pharmacokinetics in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61: 280–288.
18. Porst H., Giuliano F., Glina S. et al. Evaluation of the efficacy and safety of once-a-day dosing of tadalafil 5 mg and 10 mg in the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2006; 50: 351–359.
19. Patterson B., Bedding A.W., Jewel H., et al. Dose-normalized pharmacokinetics of tadalafil (IC351) administered as a single dose to healthy volunteers. *Int J Impot Res* 2001; 13: S63. Poster.
20. Rajfer J., Aliotta P.J., Steidle C.P., et al. Tadalafil dosed once a day in men with erectile dysfunction: A randomized, double-blind, placebo-controlled study in the US. *Int J Impot Res* 2007; 19: 95–103.
21. Hatzichristou D., Gambla M., Rubio-Aurioles E., et al. Efficacy of tadalafil once daily in men with diabetes mellitus and erectile dysfunction. *Diabet Med* 2008; 25: 138–146.
22. Porst H., Rajfer J., Casabe A., et al. Long-term safety and efficacy of 5 mg tadalafil dosed once daily in men with erectile dysfunction. Abstract. Presented at the 10th Congress of the European Society for Sexual Medicine; November 25–28, 2007. Lisbon, Portugal.
23. Allen Seftel, *, †, Evan Goldfscher, Edward D. Kim et al. Onset of Efficacy of Tadalafil Once Daily in Men With Erectile Dysfunction: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial *THE JOURNAL OF UROLOGY* Vol. 185, 243–248, January 2011.
24. Aversa A., Greco E., Bruzziches R., et al. Relationship between chronic tadalafil administration and improvement of endothelial function in men with erectile dysfunction: a pilot study. *Int J Impot Res.* 2007 Mar–Apr; 19(2): 200–7.
25. Lysiak J.J., Yang S.K., Klausner A.P., et al. Tadalafil increases Akt and extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation, and prevents apoptotic cell death in the penis following denervation. *J Urol.* 2008 Feb; 179(2): 779–85.

Впервые опубликовано в «Русском медицинском журнале», Т. 19, №5, 2011, стр. 2–5.

Длительная патогенетическая терапия гиперплазии простаты и хронического простатита: опыт многолетних исследований применения препарата Простамол® Уно



Спивак Л.Г.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Научно-исследовательский институт уронефрологии и репродуктивного здоровья человека, г. Москва

В статье представлены результаты трех-, пяти- и десятилетних клинических исследований эффективности и безопасности непрерывного применения растительного экстракта плодов пальмы ползучей *Serenoa repens* (препарат Простамол® Уно). Полученные в ходе ретроспективного анализа данные позволяют сделать вывод, что экстракт плодов *Serenoa repens* является эффективным способом профилактики рецидивов хронического простатита и развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы, а также обладает высоким профилем безопасности.

Возможности длительного медикаментозного лечения ДГПЖ

Актуальность длительной консервативной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) обусловлена этиологией и патогенезом данного заболевания. Возможно, ДГПЖ правильнее было бы называть не заболеванием, а возрастным состоянием, связанным с естественным изменением уровня гормонов [1].

Именно благодаря патогенетически обоснованному подходу

к лечению ДГПЖ с 1990-х гг. во всем мире прослеживается тенденция к снижению числа оперативных вмешательств на простате [2]. В медикаментозном лечении, напротив, произошел качественный скачок благодаря накопленным знаниям о патогенезе заболевания. Исходя из результатов многочисленных клинических исследований определены показания к применению медикаментозных средств при ДГПЖ в зависимости от степени выраженности клинической симптоматики, особенно-

стей локального и общесоматического статуса, а также вероятности прогрессирования заболевания у конкретного пациента. В клинических рекомендациях Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology – EAU) названы основные методы медикаментозного лечения ДГПЖ, продемонстрировавшие клиническую эффективность в многочисленных достоверных клинических исследованиях, результаты которых находятся в открытом доступе [3]. В этих рекомендациях перечис-

лены следующие группы лекарственных препаратов:

1. Антагонисты альфа-1-адренорецепторов (альфа-1-адреноблокаторы).
2. Ингибиторы 5-альфа-редуктазы.
3. Антагонисты мускариновых рецепторов.
4. Растительные экстракты – фитотерапия.
5. Аналог вазопрессина – десмопрессин.
6. Комбинированная терапия:
 - 6.1. Альфа-1-адреноблокаторы + ингибиторы 5-альфа-редуктазы.
 - 6.2. Альфа-1-адреноблокаторы + антагонисты мускариновых рецепторов.
7. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (с альфа-1-адреноблокаторами или без них).
8. Другие новые лекарственные средства.

Разнообразие вариантов медикаментозной терапии ДГПЖ позволяет практикующему урологу индивидуально подходить к каждому пациенту. Эффективные и безопасные методы медикаментозного лечения оттеснили на задний план проблему спасения жизни пациентов с ДГПЖ и избавления их от страданий. Сегодня особое внимание уделяется повышению качества жизни таких пациентов, причем не только при выраженной, но также при легкой и умеренной симптоматике [4, 5].

Выбирая тактику лечения, необходимо помнить, что течение ДГПЖ имеет прогрессирующий характер. В ряде публикаций, посвященных результатам основополагающих в этом вопросе исследований Olmsted County Study и PLESS (Proscar long-term efficacy and safety study), подтверждено прогрессирующее течение ДГПЖ, а также названы факторы, влияющие на прогрессирование заболевания:

- степень снижения максимальной скорости потока мочи;

- увеличение объема остаточной мочи;
- увеличение объема предстательной железы;
- возраст мужчины;
- уровень простатического специфического антигена (ПСА) [6–8].

Субъективная оценка больным ухудшения собственного состояния, определяемая по Международной шкале оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы (International Prostatic Symptom Score – IPSS), в настоящее время является важным признаком прогрессирования ДГПЖ, поскольку позволяет врачу выбрать наиболее подходящий метод лечения [9]. В ряде исследований не только доказано прогрессирующее течение заболевания, но и уточнены наиболее вероятные факторы риска его развития, в частности возраст, уровень ПСА, объем предстательной железы [10].

Принимая во внимание прогрессирующий характер течения ДГПЖ и широкие возможности эффективного медикаментозного лечения, важно учитывать такой аспект терапии, как длительность. Кроме того, необходимо использовать именно патогенетическое лечение, способное воздействовать на патогенез ДГПЖ. Безусловно, планируя медикаментозную помощь, не следует забывать о важности симптоматического лечения в отношении качества жизни пациентов. Однако только симптоматическое лечение неизбежно приведет к прогрессированию заболевания и симптомов, вызывающих беспокойство и значительно снижающих качество жизни больного, а в ряде случаев и угрожающих жизни.

В свете изложенного вопросы длительного патогенетического лечения пациентов с ДГПЖ крайне актуальны, но, к сожалению, недостаточно изучены: результатов многолетних наблюдений, подтверждающих эффективность и приемлемый профиль безопасности длительной медикаментоз-

ной терапии данного заболевания, практически нет. Это объясняется прежде всего тем, что наиболее распространенные в настоящее время препараты, применяемые для лечения больных ДГПЖ, либо обладают только симптоматическим эффектом и не влияют на прогрессирование заболевания, либо при наличии патогенетического механизма действия не всегда хорошо переносятся, негативно влияют на эректильную функцию и способствуют развитию нежелательных эффектов. Как следствие – пациенты отказываются от терапии.

Препараты на основе *Serenoa repens*, в частности Простамол® Уно (одна капсула содержит 320 мг *Serenoa repens*), не влияют на уровень артериального давления, не ухудшают эректильную функцию, характеризуются почти абсолютной переносимостью и неограниченной длительностью применения.

Преимущества растительных препаратов в лечении ДГПЖ

Растительный экстракт плодов пальмы ползучей *Serenoa repens* обладает высоким профилем безопасности, что доказано в ходе многоцентровых исследований. Препараты на основе экстракта *Serenoa repens*, в частности Простамол® Уно (одна капсула содержит 320 мг *Serenoa repens*), не влияют на уровень артериального давления, не ухудшают эректильную функцию, характеризуются практически абсолютной переносимостью и неограниченной длительностью применения. Это особенно важно для тех пациентов, которым предстоит длительная терапия. Экстракт плодов пальмы ползучей оказывает комплексное патогенетическое действие, одновременно направленное на ингибирование процесса роста ДГПЖ и ликвидацию симптомов хронического простатита [11–16], не снижает уровень ПСА и не маскирует развитие рака простаты, что существенно для скрининга

заболевания [10]. В последние годы препарат Простамол® Уно широко применяется в лечении заболеваний простаты в России и других странах Восточной Европы [17].

Простамол® Уно в профилактике прогрессирования симптомов у больных с начальными проявлениями ДГПЖ

Одним из первых исследований по длительной патогенетической терапии ДГПЖ стало многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата Простамол® Уно в дозе 320 мг один раз в сутки в течение 36 месяцев [18]. В ходе исследования оценивали эффективность препарата Простамол® Уно в предотвращении прогрессирования симптомов у больных с начальными проявлениями ДГПЖ. Эффективность оценивали по изменению количества баллов по шкале IPSS и QoL (Quality of Life Index, индекс качества жизни) с показателем беспокойства (Bother Score – BS), максимальной скорости потока мочи, объему остаточной мочи, размеру предстательной железы. Профиль безопасности определяли по частоте и выраженности нежелательных явлений, показателям жизненных функций (уровню артериального давления, частоте сердечных сокращений) и лабораторным показателям.

Экстракт плодов пальмы ползучей (Простамол® Уно) оказывает комплексное патогенетическое действие, одновременно направленное на ингибирование процесса роста ДГПЖ и ликвидацию симптомов хронического простатита, не снижает уровень ПСА и не маскирует развитие рака простаты.

В исследовании участвовали мужчины в возрасте от 45 до 60 лет. Основные критерии включения:

- диагноз ДГПЖ и симптомы по шкале IPSS от 8 до 15 баллов в течение более трех месяцев;
- объем предстательной железы не менее 30 см³;
- максимальная объемная скорость потока мочи 10–15 мл/с. при объеме мочеиспускания от 125 до 350 мл;
- объем остаточной мочи менее 50 мл;
- ПСА в сыворотке крови менее 4 нг/мл.

Основные критерии исключения:

- проводимая терапия ДГПЖ за шесть месяцев до включения в исследование;
- злокачественный онкологический процесс в мочеполовой системе;
- острая задержка мочеиспускания;
- другие стандартные для данного вида исследования критерии.

Все пациенты обследовались на момент включения и впоследствии каждые полгода в течение трех лет. Всего в исследовании участвовало 100 больных. Пациенты основной группы (n=50) на постоянной основе в течение трех лет принимали Простамол® Уно, пациенты контрольной группы (n=50) находились под наблюдением без лечения (вариант watchful waiting – активное наблюдение).

В ходе исследования в основной группе отмечались снижение симптоматики по шкале IPSS и улучшение показателя качества жизни. В контрольной группе были получены противоположные результаты. Кроме того, в основной группе к концу исследования максимальная и средняя скорость мочеиспускания достоверно увеличилась, а в контрольной – достоверно снизилась. Исследование продемонстрировало почти двукратный рост объема остаточной мочи и увеличение размеров предстательной железы у пациентов контрольной группы. В то же время в группе па-

циентов, получавших на постоянной основе Простамол® Уно, увеличения размеров простаты и объема остаточной мочи не наблюдалось. Достоверного изменения уровня ПСА в обеих группах не произошло. Это свидетельствует о том, что Простамол® Уно не влияет на истинный уровень ПСА.

Примерно до середины исследования ни в одной группе не было зафиксировано нежелательных явлений, оперативных вмешательств и задержек мочеиспускания. Впоследствии у двух пациентов контрольной группы имел место эпизод острой задержки мочи. К концу исследования из контрольной группы выбыло 11 пациентов, из основной – два. Причиной выбывания пациентов контрольной группы стало ухудшение симптомов и желание получать терапию. В основной группе один пациент выбыл из-за повышения уровня ПСА и выполнения биопсии простаты, другой решил прервать участие в исследовании по причинам, не связанным с состоянием здоровья.

В результате применения экстракта *Serenoa repens* симптоматика улучшилась на 6 баллов по шкале IPSS, качество жизни – на 2 балла, максимальная скорость мочеиспускания увеличилась на 4,5 мл/с., средняя – на 2,9 мл/с. Объем остаточной мочи и размеры предстательной железы не увеличились.

Эффективность препарата Простамол® Уно в профилактике рецидивов хронического простатита

Вторым по длительности исследованием применения растительных экстрактов стал ретроспективный анализ эффективности в отношении профилактики рецидивов хронического простатита у пациентов, длительно (свыше пяти лет) принимавших препарат Простамол® Уно в

стандартной дозе в дополнение к традиционной терапии обострений хронического простатита [19]. В ходе исследования оценивали влияние препарата Простамол® Уно на длительность безрецидивного периода хронического простатита, сроки безрецидивного течения хронического простатита, изменение субъективной симптоматики у пациентов с помощью опросников IPSS и QoL (BS) и объективных параметров состояния здоровья (объема предстательной железы, скорости мочеиспускания, объема остаточной мочи). Ретроспективному анализу подвергались пациенты в возрасте от 35 до 45 лет без объективных признаков ДГПЖ и с симптомами хронического простатита (не менее одного рецидива хронического простатита в течение шести месяцев до начала анализа). Суммарно проведен ретроспективный анализ 40 пациентов основной группы (Простамол® Уно) и 35 пациентов контрольной группы (только традиционная курсовая антибактериальная и противовоспалительная терапия).

Как показали результаты, в основной группе, пациенты которой получали Простамол® Уно на постоянной основе в течение всего срока наблюдения, практически треть больных не имели рецидивов в течение всего периода наблюдения. Более трети пациентов (35%) имели лишь один рецидив за весь срок наблюдения, 28% пациентов – два рецидива и лишь 5% – три рецидива. В контрольной группе ситуация складывалась иначе: у 31% пациентов – не менее трех рецидивов, у 26% – четыре, у 6% – пять рецидивов. Полученные данные позволяют сделать вывод, что Простамол® Уно при постоянном применении (в суточной дозе 320 мг) является эффективным способом профилактики рецидивов хронического простатита, характеризуется высоким профилем безопасности и существенно улучшает состояние здоровья и качество жизни. Кроме того, у

пациентов улучшалась эректильная функция по международному индексу эректильной функции и отсутствовали нежелательные явления. Другим, не менее важным результатом данного ретроспективного анализа стала динамика изменения объема предстательной железы. За время наблюдения ни у одного пациента основной группы не было зарегистрировано достоверного увеличения объема простаты, тогда как в контрольной группе данный показатель увеличился на 15%, а диагноз ДГПЖ установлен у 17 (48,6%) пациентов.

Эффективность и безопасность непрерывного приема препарата Простамол® Уно у пациентов с риском прогрессирования ДГПЖ

Наиболее длительным исследованием в нашей клинике стало открытое сравнительное наблюдательное исследование эффективности и безопасности непрерывного применения растительного экстракта *Serenoa repens* (Простамол® Уно) в дозе 320 мг один раз в сутки в течение десяти лет у 38 пациентов с риском прогрессирования ДГПЖ [20]. В ходе исследования изучали эффективность и безопасность многолетней терапии экстрактом *Serenoa repens* в отношении остановки прогрессирования ДГПЖ, которую оценивали как по объективным, так и по субъективным критериям. В течение десяти лет мы наблюдали пациентов с диагностированной ДГПЖ, а также с факторами риска ее прогрессирования, указанными в руководстве EAU [3]. Наличие риска прогрессирования ДГПЖ было обязательным параметром включения пациентов в группу наблюдения. В исследовании участвовали мужчины в возрасте от 45 до 60 лет.

Критерии включения:

- подтвержденный диагноз аденомы простаты;
- выраженность симптомов

по шкале IPSS от 8 до 15 баллов в течение минимум трех месяцев;

- объем простаты более 30 см³;
- максимальная объемная скорость потока мочи 10–15 мл/с;
- объем остаточной мочи менее 50 мл;
- уровень ПСА в сыворотке крови менее 4 нг/мл.

Эффективность экстракта *Serenoa repens* обнаруживалась как в отсутствие увеличения выраженности субъективных симптомов, так и в объективном отсутствии прогрессирующего заболевания (роста объема простаты, снижения скорости мочеиспускания, увеличения объема остаточной мочи).

В ходе исследования оценивали изменение баллов по шкалам IPSS, QoL, изменение максимальной объемной скорости потока мочи, объема мочеиспускания, остаточной мочи, предстательной железы, отсутствие задержек мочеиспускания, оперативных вмешательств по поводу ДГПЖ, а также профиль безопасности лечения.

Результаты проведенного исследования позволяют утверждать, что применение растительного экстракта *Serenoa repens* на постоянной основе в суточной дозе 320 мг является эффективным способом профилактики прогрессирования ДГПЖ, а также обладает высоким профилем безопасности. Эффективность экстракта *Serenoa repens* обнаруживалась как в отсутствие увеличения выраженности субъективных симптомов по шкалам IPSS, QoL (BS), так и в объективном отсутствии прогрессирования заболевания, обычно проявляющегося в росте объема простаты, снижении скорости мочеиспускания, увеличении объема остаточной мочи. Нежелательные эффекты, непосредственно связанные с приемом исследуемого препарата, зарегистрированы не были. ■

Список литературы

1. Лоран О.Б., Сегал В.С. Климактерические расстройства у мужчин. М., 1999.
2. Holtgrewe H.L., Mebust W.K., Dowd J.B. et al. Transurethral prostatectomy: practice aspects of the dominant operation in American urology // J. Urol. 1989. Vol. 141. №2. P. 248–253.
3. De la Rosette J., Alivizatos G., Madersbacher S. et al. Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia. European Association of Urology, 2006.
4. Винаров А.З. Медикаментозное лечение больных гиперплазией предстательной железы: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1999.
5. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Локшин К.Л. и др. Выбор метода лечения больных гиперплазией предстательной железы. Монография. М.: Изд-во ММА им. И.М. Сеченова, 2005.
6. Jacobsen S.J., Girman C.J., Guess H.A. et al. Natural history of prostatism: longitudinal changes in voiding symptoms in community dwelling men // J. Urol. 1996. Vol. 155. №2. P. 595–600.
7. McConnell J.D., Bruskewitz R., Walsh P. et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 338. №9. P. 557–563.
8. Roehrborn C.G., Boyle P., Bergner D. et al. Serum prostate-specific antigen and prostate volume predict long-term changes in symptoms and flow rate: results of a four-year, randomized trial comparing finasteride versus placebo. PLESS Study Group // Urology. 1999. Vol. 54. №4. P. 662–669.
9. Rhodes T., Girman C.J., Jacobsen D.J. et al. Longitudinal prostate volume in a community-based sample: 7 year follow-up in the Olmsted County Study of urinary symptoms and health status among men // J. Urol. 2000. Vol. 163. Suppl. 4. Abstr. 1105.
10. Медведев А.А. Экстракты *Serenoa repens* в лечении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы: автореф. дис. . канд. мед. наук. М., 2001.
11. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Локшин К.Л. и др. Пятилетний опыт лечения пермиксоном (*Serenoa repens*, Pierre Fabre Medicament) больных гиперплазией простаты // Урология. 2002. №1. С. 23–25.
12. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Локшин К.Н. и др. Эффективность и безопасность Простамол Уно у больных хроническим абактериальным простатитом // Урология. 2006. №1. С. 47–50.
13. Мазо Е.Б., Дмитриев Д.Г. Клинический эффект применения препарата Простамол Уно у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы и хроническим простатитом // Урология. 2001. №5. С. 38–41.
14. Мазо Е.Б., Попов С.В. Простамол® Уно в длительном непрерывном лечении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы и хроническим простатитом // РМЖ. 2007. Т. 15. №12. С. 1004–1008.
15. Трапезникова М.Ф., Дутов В.В., Долгов А.Г. Применение препарата Простамол Уно в лечении пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты и хроническим простатитом // Врачебное сословие. 2007. №3. С. 42–43.
16. Разумов С.В., Деревянко И.И., Сивков А.В. Простамол Уно в лечении больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Урология. 2001. №2. С. 35–37.
17. ЦМИ «Фармэксперт» // www.pharmexpert.ru.
18. 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.
19. Спивак Л.Г., Винаров А.З., Демидко Ю.Л. Длительность безрецидивного периода хронического простатита при постоянном применении препарата Простамол® Уно (результаты 5-летнего наблюдения) // Эффективная фармакотерапия. Урология. 2012. №1. С. 20–22.
20. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Демидко Ю.Л., и др. Результаты 10-летнего исследования эффективности и безопасности применения экстракта *Serenoa repens* у пациентов с риском прогрессирования аденомы предстательной железы // Урология. 2013. №4. С. 32–36.

Эректильная дисфункция и хроническая урогенитальная боль у мужчин: патофизиологические корреляции и оптимизация современной полимодалой фармакотерапии



Тюзиков И.А.

Российская академия естествознания, г. Москва

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

Боль относится к одной из самых частых жалоб, с которыми пациенты обращаются к врачам различных специальностей. Она сопровождается не менее 70–90% заболеваний человека, распространенность хронических болевых синдромов достигает 45–68%, и сегодня боль по масштабам своего распространения вполне сопоставима с мировой пандемией [1–6]. Одновременно с этим в клинической практике возрастает количество пациентов со стойким синдромом хронической боли, резистентным к большинству современных противоболевых препаратов и немедикаментозных методик, что представляет уже серьезную проблему всей клинической медицины, а не отдельных ее специальностей [5, 7, 8].

Одной из наиболее значимых причин резистентности хронической боли называют низкую психологическую мотивацию пациентов к лечению (дезадаптивное болевое поведение) [9–11]. Хорошо известно, что со временем кардинально изменяется портрет любого пациента с хронической болью: изменения касаются биологического портрета (люди, испытывающие постоянную боль, начинают опережать скорость своего биологического старения и со временем выглядят старше своих лет), соматического портрета (наблюдается взаимное психосоматическое отягощение с развитием новых заболеваний и патологических состояний) и психосоциального портрета (человек, постоянно

жалующийся на боли, со временем остается в социальной изоляции, один на один со своей проблемой) [12]. Поэтому сегодня хроническая боль – это междисциплинарная проблема, имеющая настолько глубокие общебиологические, медицинские и психосоциальные последствия для конкретного индивидуума и социума в целом, что игнорировать это влияние на качество жизни современного человека никак нельзя.

Боль: определение и классификация

Боль – это неприятное сенсорное ощущение или эмоциональное переживание, которому сопутствует имеющееся или потенциальное

повреждение тканей либо нечто, описываемое понятиями подобного повреждения [13–15]. Различают острую и хроническую боль [13]. Острая боль – это новая, недавно и внезапно возникшая, как правило, весьма интенсивная по выраженности боль, которая практически всегда ассоциирована с внезапно возникшей внешней или внутренней проблемой и связана с определенным нарушением (поражением, повреждением или воспалением органа или ткани). После их устранения острая боль обычно исчезает [13].

Хроническая боль – это боль, которая продолжается сверх нормального периода заживления – несколько недель, месяцев или лет (точные временные рамки не уста-

новлены) [15]. Она продолжается в течение длительного времени даже после устранения причины, вызвавшей боль, и часто приобретает статус самостоятельной болезни [16]. Главным отличием хронической боли от острой является не временной фактор, а качественно другие нейрофизиологические, биохимические, психологические и клинические соотношения в ее патогенезе [14, 15]. Согласно большинству определений, хроническая боль – это невыраженная, тупая боль в течение не менее 6 мес. подряд, выраженность которой не соответствует выраженности повреждения органа или ткани [14]. При этом соответствующее противобольное лечение малоэффективно, поэтому у пациента возникают признаки депрессии на фоне ограничения физической активности, а также наблюдаются поведенческие расстройства и межличностные проблемы, приводящие к его социально-бытовой дезадаптации [14, 17].

Патогенетическая классификация болевых синдромов основана на выделении главного механизма формирования боли. В связи с этим обычно выделяют 3 основных вида болевых синдромов [13–18]:

- **ноцицептивная (соматогенная)** боль возникает в связи с прямым действием раздражителя на кожу или ткани организма как результат раздражения болевых рецепторов и локализуется непосредственно в области пораженного органа. Это ключевой механизм защиты организма при повреждении или воспалении, поэтому она еще называется воспалительной болью;
- **нейропатическая (нейрогенная)** боль исходит из места поражения или возникает вследствие дисфункции центральной или периферической нервной системы и, как правило, сохраняется после действия раздражителя, она нечетко локализована и со-

провождается различными нарушениями чувствительности. При этом могут быть как положительные (парестезия, дизестезия, гипералгезия, аллодиния (ощущение боли при воздействии небольшим стимулом)), так и отрицательные (гипоестезия, гипоалгезия, слабость и изменения рефлексов) сенсорные признаки;

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

Место хронической боли в андрологическом портрете современного мужчины. Мужчины XXI в. отличаются худшими показателями сексуального, репродуктивного и соматического здоровья, чем мужчины того же возраста еще 20–25 лет назад: исследование *MMAS* (2006) выявило, что в течение последних 20 лет в популяции мужчин прогрессирует снижение уровня тестостерона, которое находится в достоверной взаимосвязи с возрастом, и одной из ведущих причин этого может быть ожирение [19]. Сегодня мы наблюдаем настоящую «неинфекционную эпидемию» ожирения, сахарного диабета 2-го типа и метаболического синдрома, приводящую к росту частоты практически всех андрологических нозологий: эректильной дисфункции (ЭД), заболеваний предстательной железы, уrolитиаза, мужского бесплодия [20–26]. Примерно 52% мужчин

старше 40 лет имеют ЭД различной степени выраженности, и с возрастом число сталкивающихся с этой проблемой мужчин значительно увеличивается (с 40% в 40–50 лет до 67% к 70 годам) [27].

Современные эпидемиологические данные однозначно свидетельствуют об увеличивающейся частоте не только ЭД, но и симптомов нижних мочевых путей (СНМП) в мужской популяции, а также о росте числа мужчин, имеющих одновременно оба вида нарушений [28, 29]. В России каждый пятый мужчина отмечает расстройства мочеиспускания, каждый третий страдает ЭД, а каждый восьмой – девятый отмечают оба расстройства одновременно [30]. Аналогичные данные получены и в Кельнском исследовании, которое показало, что частота сочетания ЭД и СНМП у мужчин 30–80 лет достигает 72,2% [31].

Гораздо меньшее внимание при анализе андрологического портрета современного мужчины привлечено к хронической боли, роль которой в патогенезе заболеваний мужского уrogenитального тракта сегодня явно недооценивается [12]. Тем не менее, по данным широкомасштабного исследования «Pain in Europe», в котором участвовало 46 тыс. человек из 16 стран, каждый пятый взрослый европеец страдает от хронической боли [32]. В среднем продолжительность хронической боли составляет 7 лет, но каждый пятый больной испытывает хроническую боль в течение 20 лет и более [32]. По данным Российской ассоциации по изучению боли, распространенность хронических болевых синдромов в России варьируется от 13,8 до 56,7%, составляя в среднем 34,3 случая на 100 человек [33]. Более чем 40% людей, страдающих хронической болью, указывают на то, что боль серьезно снижает их качество жизни [33]. Обычные явления при хронической боли – страх, связанный с болью, озабоченность тем, как избежать ее вредного воздействия,

и депрессия, которые усугубляют симптомы заболевания, вызвавшего хроническую боль [34].

К настоящему времени накоплено большое количество данных, свидетельствующих о существенном влиянии эмоций на восприятие боли. Высокий уровень тревожности способствует повышению интенсивности боли, а четкая связь между степенью выраженности соматического болевого синдрома и депрессией является доказанным научным фактом [35]. По данным А. Okifuji et al. (2000), промежуточными звеньями между болью и депрессией являются оценка пациентами влияния боли на их жизнь, а также оценка собственной способности контролировать боль и свою жизнь: пациенты, которые считали,

что могут продолжать функционировать и контролировать свою боль, не были подвержены депрессии [36].

С учетом особенностей мужской соматики, психосоматики и психологии следует четко понимать, что в андрологической практике решаются настолько интимные вопросы мужского здоровья, что влияние любого болевого синдрома у мужчин нужно увязывать с так называемыми «андрологическими последствиями» боли и прежде всего с ее влиянием на мужскую половую функцию [12]. Боль-индуцированная ЭД в большинстве случаев хронической боли у мужчин не выявляется, т.к. все силы и средства пациента и врача направлены исключительно на ликвидацию боли как ведуще-

го клинического синдрома, резко снижающего все стороны качества жизни мужчины [12]. Однако урологи хорошо знают, что при наличии болевых симптомов хронического простатита у многих мужчин развивается временное снижение половой активности, вплоть до полного отказа от секса, которое можно рассматривать и как физиологический охранительный механизм для половой функции, и как патофизиологический механизм, замыкающий «порочный круг патогенеза» при синдроме хронической простатической (тазовой) боли или хроническом инфекционном простатите (рис. 1).

Поэтому «андрологические последствия» любой боли у мужчин существенно зависят, кроме ее ин-

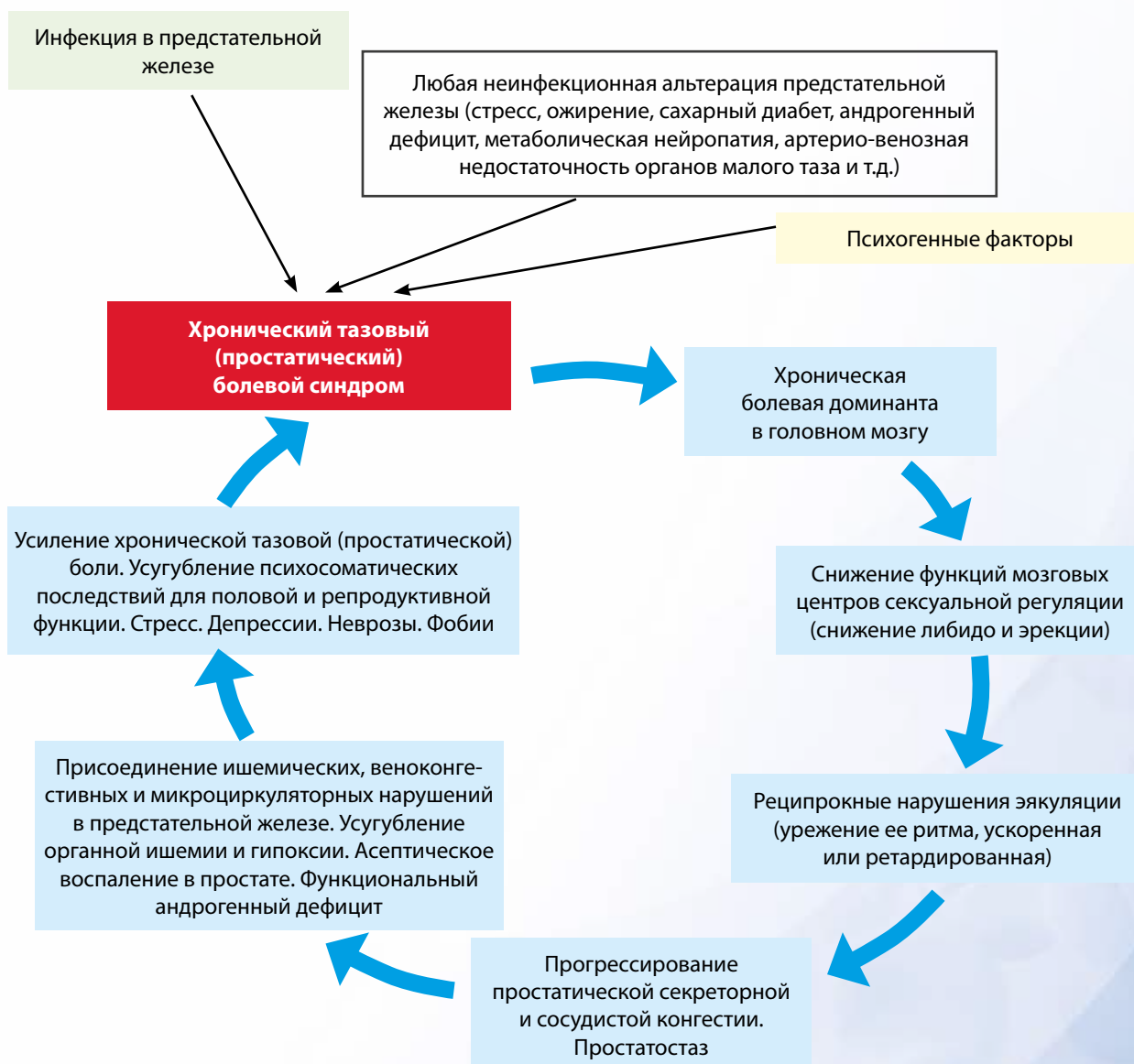


Рисунок 1. Схема «порочного круга» патогенеза при хронической урогенитальной боли у мужчин [12]

тенсивности и длительности, еще и от локализации болевого синдрома (генитальная или экстрагенитальная зоны) [12]. Эту важнейшую гендерную особенность хронической боли можно сформулировать так: не только выраженность или длительность хронической боли,

но прежде всего ее локализация играют важную роль в патофизиологическом и психоэмоциональном восприятии боли мужчиной, и чем ближе к генитальной зоне локализуется боль, тем более драматичны ее «андрологические последствия» [12] (табл. 1).

Современные патогенетические подходы к фармакотерапии ЭД, ассоциированной с хронической генитальной болью

В настоящее время при всем многообразии арсенала противоболе-

Таблица 1. Клинические варианты хронического болевого синдрома и их влияние на половую функцию мужчины [12]

Клинический вариант боли	Примеры	Влияние на половую функцию
Острый экстрагенитальный болевой синдром	Острая зубная боль, острая боль в груди, острая боль в спине	Несмотря на нередко очень выраженный характер боли, влияние на половую функцию мужчины минимально и (или) носит временный характер
Хронический экстрагенитальный болевой синдром	Длительные боли в области сердца (ишемическая болезнь сердца), боли в животе при хроническом панкреатите и т.д.	Такой болевой синдром чаще всего не вызывает у мужчин непосредственных опасений за половую функцию. Однако длительная хроническая боль способна приводить к формированию психосоматических нарушений, что заканчивается невротическими или неврозоподобными реакциями с исходом в хронический стресс или депрессию и, как следствие, к индукции вторичных соматически-ассоциированных урогенитальных нарушений (ЭД, сексуальные неврозы, гиперпролактинемия, стресс-индуцированный дефицит тестостерона и т.д.)
Острый генитальный болевой синдром	Любое острое воспаление или повреждение мочеполовых органов (острый простатит, острый орхит, острый уретрит, острая травма половых органов)	Первоначальная реакция при такой локализации болевого синдрома напоминает острый стресс со всеми возможными его последствиями функционального характера (отказ от половой жизни, поиски врача и т.д.). Дальнейший сценарий этого вида болевого синдрома во многом зависит от качества оказания первой помощи, направленной не просто на купирование острого болевого синдрома, но и на лечение заболевания, его вызвавшего. Если диагноз поставлен правильно и боль быстро ликвидирована, то «андрологические последствия» для эрекции минимальны и приближаются к таковым при остром экстрагенитальном болевом синдроме. Если диагностика и лечение острой генитальной боли оказались неверными и боль сохраняется дольше предполагаемого срока, то есть высокий риск ее хронизации и перехода пациента в группу хронической генитальной боли с максимально негативными «андрологическими последствиями» (в т.ч. ЭД)
Хронический генитальный болевой синдром	Любое хроническое заболевание половых органов воспалительной, невоспалительной, травматической и другой этиологии (хронический инфекционный или неинфекционный простатит, хронический эпидидимит, гидроцеле, варикоцеле и т.д.)	Длительная персистенция даже незначительной или умеренной боли в области половых органов и малого таза – это сильнейший стресс для большинства когнитивно адекватных мужчин. Возникающая болевая доминанта в головном мозгу при любом уровне генитальной боли, сохраняющейся длительное время, способна ингибировать работу мозговых центров регуляции половых функций (ЭД). Стресс-индуцированные нарушения обмена мозговых нейротрансмиттеров приводят не только к функциональному эректолитическому эффекту, но и к эффекту эякуляторного ускорения, который может рассматриваться как проявление усиленной симпатической гиперактивности и как охранительный механизм по отношению к половой системе. Длительный болевой синдром генитальной локализации способен приводить к центральной сенситизации боли (ее наличие даже в отсутствие патологических процессов на периферии – в половой системе) и нарушению функции гипоталамо-гипофизарной системы, дефициту андрогенов – возникают условия для формирования боли по типу аллодинии (боль вызывается неболевыми раздражителями), т.к. половые гормоны способны регулировать уровень болевого порога восприятия. Так замыкается «порочный круг» андрологических последствий хронического генитального болевого синдрома

вой терапии искусство врача состоит в том, чтобы назначить пациенту с хронической болью такое лечение, для которого у пациента имеются точки приложения фармакологических эффектов препаратов. Иными словами, любая противоболевая терапия должна быть по возможности максимально патогенетической и индивидуальной, что основывается на тщательной диагностике всех возможных этиологических причин хронической боли [18]. Таким образом, речь идет о полимодальной комплексной патогенетической терапии урологических синдромов, сопровождающихся хронической уrogenитальной болью [12, 18].

Любая хроническая боль – это стресс и оксидативный стресс, приводящие через активацию симпато-адреналовой системы к метаболической нейропатии, системной вазоконстрикции и ишемии вследствие блокады синтеза нейронального и эндотелиального оксида азота (NO) – основного вазодилатора на фоне относительного или абсолютного повышения концентрации в эндотелии самого мощного вазоконстриктора – эндотелина-1 [22–26, 37, 38]. Одновременно угнета-

ется тестикулярный стероидогенез, что приводит к транзиторному андрогенному дефициту, сопровождающему мужчину весь период персистенции хронической боли [12, 22–26]. Таким образом, при любой хронической боли возникают патофизиологические условия для

развития ЭД, т.к. эрекция является нейроваскулярным феноменом, находящимся под контролем половых гормонов и психогенных факторов (рис. 2) [39].

Согласно концепции полимодального патогенетического управления хронической болью, ассоции-



Рисунок 2. Основные патофизиологические таргеты фармакотерапии ЭД, ассоциированной с хронической болью [40–42]

Таблица 2. Фармакотерапия хронического урогенитального болевого синдрома у мужчин (по [1, 9, 10, 15, 18, 43-45])

Фармакологическая группа препаратов	Механизмы боли, на которые оказывается воздействие
Антибиотики	Только воспалительная инфекционная боль, однако эрадикация возбудителя не всегда ликвидирует клинические проявления боли (симптоматическое лечение)
Нестероидные противовоспалительные препараты	Только воспалительная неинфекционная боль, но эффективность недостаточна, много побочных эффектов
Миорелаксанты	Нейропатическая и спастическая боль
Антиконвульсанты	Нейропатическая, спастическая и психогенная боль
Селективные активаторы нейрональных калиевых каналов (Selective Neuronal Potassium Channel Opener – SNEPCO)	Центральная сенситизация боли (психогенная боль), спастическая, травматическая, онкологическая боль и меньше нейропатическая боль
Антидепрессанты (трициклические)	Психогенная боль с депрессией, меньше нейропатическая боль
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина	Психогенная боль с депрессией
Препараты для лечения нейропатии (тиоктовая, или α-липоевая кислота)	Периферическая нейропатическая боль
Местные анестетики	Любая периферическая воспалительная и невоспалительная боль (симптоматическое лечение)

рованной с ЭД, в процессе терапии такой боли у мужчин необходимо решить прежде всего 3 важнейшие фармакотерапевтические задачи, независимо от нозологической принадлежности заболевания, вызвавшего синдром хронической уrogenитальной боли.

Во-первых, необходимо максимально быстро и надолго купировать болевой синдром, но не просто в рамках симптоматической эмпирической терапии боли, а на основе индивидуально подобранной в соответствии с выявленными механизмами боли у конкретного пациента комбинации фармакологических препаратов разного механизма действия, т.е. терапия хронической боли должна быть комплексной (табл. 2).

Однако, как видно из таблицы 2, в настоящее время все средства, используемые для лечения хронической уrogenитальной боли у мужчин, связанной с воспалительными заболеваниями предстательной железы, носят преимущественно симптоматический характер, поскольку в рутинной урологической практике выявляются далеко не все потенциальные механизмы хронического тазового или простатического болевого синдрома у мужчин с ЭД. Чаще всего диагностика причин боли заканчивается, если в секрете предстательной железы при микроскопии выявляются лейкоциты и бактерии. В таком случае выставляется диагноз хронического инфекционного простатита и активно назначается антибактериальная терапия. Эффективность такого подхода весьма сомнительна, а результаты эмпирической антибактериальной терапии хронических простатитов, которая в нашей стране проводится необоснованно короткими курсами, оставляют желать лучшего.

Изолированная инфекционная воспалительная боль («моноболь») в предстательной железе у метаболически и соматически компенсированного мужчины с инфекционным простатитом адекватно может купироваться длительным (не менее 4–6 нед.) курсом правильно подо-

бранного по результатам индивидуального бактериологического исследования 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. Так называемые резидуальные (остаточные) боли в области малого таза/предстательной железы после рационального курса противомикробной химиотерапии доказанного инфекционного простатита практически всегда будут связаны с нейропатическими/психогенными или иными причинами, воздействуют на которые урологи редко и еще реже выявляют их, надеясь лишь на силу простатических эффектов антибиотиков [12].

На самом деле при простатическом хроническом болевом синдроме мы имеем дело с болью самой различной этиологии и в самых непредсказуемых сочетаниях, например с:

- нейропатической тазово-простатической болью в чистом виде («моноболь»);
- нейропатической тазово-простатической болью в виде ее «клинических» масок:
- ишемическая боль,
- конгестивная боль,
- мионеврогенная боль,
- нейрорецепторная (нейромодулирующая) боль,
- их сочетание (чаще всего);
- сочетанием нейропатической и соматогенной воспалительной (инфекционной) боли при одновременном наличии патогена в секрете простаты;
- сочетанием нейропатической и соматогенной воспалительной (неинфекционной) боли вследствие асептического воспаления в ткани простаты под влиянием продуктов деградации, биологически активных веществ и цитокинов;
- сочетанием соматогенных (инфекционных), нейропатических (неинфекционных) и психогенных механизмов хронического тазового (про-

статического) болевого синдрома [12].

Отсутствие эффекта от антибиотиков заставляет врача-уролога назначать другие антибиотики в более высокой дозе и/или более длительным курсом, «снежный ком» антибактериальной терапии растет, что создает у пациента впечатление о «неизлечимости хронического простатита», усугубляющее как и без того депрессивное и тревожное психологическое состояние мужчины, так и имеющиеся нарушения эрекции. Так замыкается «порочный круг» патогенеза хронических воспалительных заболеваний предстательной железы, сочетающихся с ЭД.

Поэтому, далее, для скорейшей ликвидации этого «порочного круга» следует реализовать еще одну важнейшую задачу патогенетической полимодальной фармакотерапии: ускорить репаративные процессы, индуцированные болью, ассоциированным окислительным стрессом, в нейротелии и эндотелии полового члена и предстательной железы, а также стабилизировать центральные механизмы восприятия боли в головном мозге посредством влияния на обмен мозговых нейротрансмиттеров боли (серотонин, норадреналин, субстанция Р, дофамин, мелатонин, галанин, гонадотропин-рилизинг-гормон, нейропептид Y и другие опиоидные пептиды, ацетилхолин, γ -аминомасляная кислота, аллопрегнанолаон и т.д.) [12].

При длительной персистенции болевого синдрома также повышается риск развития стрессиндуцированных нарушений стероидогенеза (андрогенный дефицит), патогенез которого связан как с угнетением секреции гонадотропинов в гипофизе, так и прямыми эффектами симпатической нервной системы на тестикулярный кровоток, что ведет к уменьшению как синтеза, так и секреции тестостерона [12, 22–25]. Поэтому всем мужчинам с хронической уrogenитальной болью обязательно следует проводить скрининг на тестостерон, а по мере купирования боли осуществ-

влять его мониторинг. У мужчин с длительной хронической болью априори имеется более низкий уровень тестостерона по сравнению с теми же мужчинами, но в любой другой безболевого ситуации [12, 22–25]. Независимо от уровня тестостерона в крови у мужчины во время обострения хронической боли имеет смысл назначать «фармакологическую гормональную подушку» любыми препаратами тестостерона, которые мы рассматриваем как эффективные и безопасные средства коррекции любой хронической боли у мужчин с учетом известных природных анальгетических и антидепрессивных эффектов мужских половых гормонов [12].

Более того, сегодня хроническая тазово-простатическая боль может рассматриваться как новый маркер андрогенного дефицита у мужчин [12]. Такой подход является профилактикой в отношении инициации и усугубления ЭД (тестостерон – основной гормон сексуальности), профилактикой рецидивов болевого синдрома (тестостерон – основной гормон болевой рецепции и перцепции у мужчин, повышающий порог чувствительности болевых рецепторов) и воспалительных заболеваний предстательной железы (андрогены являются важнейшими регуляторами всех ее функций). Кроме того, андрогены в этой ситуации запускают половую функцию у мужчин, что ведет к возобновлению ритма индивидуальных эякуляций и улучшению дренирования и секреции предстательной железы. Одновременно назначение андрогенов мужчинам в период сезонных обострений воспалительных заболеваний предстательной железы приводит к выраженному антидепрессивному эффекту (тестостерон – мощ-

ный природный антидепрессант) и ликвидации других клинических симптомов андрогенного дефицита, которые нередко протекают как «клинические маски».

И, в-третьих, на фоне вышеописанных фармакотерапевтических мероприятий всем пациентам с хронической урогенитальной болью следует проводить эффективную медикаментозную психокоррекцию, направленную на профилактику перехода транзиторных функциональных нарушений эрекции на фоне генитального болевого синдрома в стойкие психогенные, а затем (возможно) и органические формы ЭД [40–42]. Для этой цели нужна фармакологическая «терапия запуска механизма эрекции», роль которой могут сыграть любые донаторы NO, обладающие, помимо позитивных эффектов на нейроэндотелиальный аппарат кавернозных тел, дополнительными непрямыми эффектами, улучшающими эректильную функцию: антидепрессивными, анксиолитическими, противотревожными, антиастеническими, антиоксидативными и т.д. На эту роль сегодня, кроме тестостерона и ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа, претендуют фитоадаптогены, например, на основе женьшеня и родиолы розовой [46–50].

Заключение

Хроническая боль является одной из актуальнейших проблем современной медицины не только потому, что она и целый ряд других социально важных заболеваний человека, сопровождающихся или не сопровождающихся хронической болью, как «неинфекционная мировая эпидемия XXI в.» уже шагает по планете. О проблеме хронической боли в урологии и андрологии говорят недостаточно, хотя у муж-

чин любая хроническая боль имеет весьма драматические «андрологические последствия», включая индукцию и прогрессирование ЭД. Мы уверены, что проблема хронической боли в андрологии есть, но кто, когда и как должен помогать этим пациентам – однозначных ответов на эти вопросы нет. Традиционно сложилось так, что мужчины с хронической болью обращаются либо к терапевту, либо к неврологу. К сожалению, у узких специалистов в российской медицине нет привычки «заглядывать» за рамки своих профессиональных интересов. В итоге мужчины с болью, закономерно имеющие эректильные нарушения, активно не выявляются, а к кому обратиться, они не знают или стесняются, а потому остаются вариться в собственном соку переживаний, стресса, депрессии, страха, отчужденности и т.д. Это, безусловно, усугубляет и без того в лучшем случае «пограничное», а в худшем – депрессивное психоэмоциональное состояние пациентов. Они безрезультатно мечутся от невролога к терапевту, от терапевта к урологу, и каждый пытается поправить его в соответствии со своими медицинскими стандартами. Итог плачевен, потому что совершенно ясно, что тема хронической боли в урологии и андрологии не просто незаслуженно забыта, она сегодня практически не развивается. Но в XXI в. пришло время очертить эту проблему и в условиях междисциплинарных взаимодействий осуществлять рациональную фармакотерапию хронической боли и связанной с ней ЭД, основанную на междисциплинарной и доказательной медицине, чтобы лечение, которое мы могли бы предложить нашим мужчинам, было комплексным и патогенетическим, а значит, эффективным. ■

Список литературы

1. Алексеев В.В. Диагностика и лечение болей в пояснице // Consilium Medicum. 2002. Т. 4. №2. С. 96–102.
2. Голубев В.Л. Боль – междисциплинарная проблема // РМЖ. 2008. Т. 16 (Спец. вып.). С. 3–7.
3. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. М.: Медицина, 2004. 144 с.
4. Яхно Н.Н. (ред.). Боль: руководство для врачей и студентов. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 304 с.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>
Впервые опубликовано в «Русском медицинском журнале», №17, 2014, стр. 1264–1269.

Симптомы нижних мочевыводящих путей у мужчин



Кривобородов Г.И.

Кафедра урологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва

Симптомы нижних мочевыводящих путей (СНМП) часто встречаются в клинической практике, особенно среди мужчин пожилого возраста. Основное внимание при первичном обращении мужчин с жалобами на нарушение акта мочеиспускания следует уделять оценке их тяжести на основании опросника IPSS. Важно выявить преобладающие симптомы, что определяет тактику лечения. В отсутствие абсолютных показаний к оперативному лечению клинической формы аденомы предстательной железы (АПЖ) следует использовать медикаментозное лечение. В случаях преобладания обструктивных СНМП препаратами первой линии лечения являются α -адреноблокаторы. При наличии признаков прогрессирования АПЖ (объем простаты ≥ 40 см³ и ПСА $>1,5$ нг/мл) целесообразно комбинированное применение α -адреноблокаторов в сочетании с ингибиторами 5 α -редуктазы. Комбинированное медикаментозное лечение в виде α -адреноблокаторов и М-холиноблокаторов оправдано при ирритативных СНМП у мужчин с АПЖ.

Пациенты с симптомами нижних мочевыводящих путей (СНМП) часто встречаются в клинической практике, особенно часто их диагностируют у мужчин пожилого возраста. Выделяют симптомы нарушения накопления мочи в мочевом пузыре (ирритативные), симптомы нарушения опорожнения мочевого пузыря (обструктивные) и симптомы после мочеиспускания (ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря и подкапывание после мочеиспускания). Ирритативные симптомы включают частое мочеиспускания (ранее чем через 2 ч. после последнего), ургентное (трудно воздержаться при позыве) мочеиспускание вплоть до ургентного недержания мочи и ноктурию (пробуждение для мочеиспускания во время сна). Под обструктивными симптомами понимают ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, прерывистое мочеиспус-

ние, слабую струю мочи и необходимость натуживаться, чтобы начать мочеиспускание [1].

Исторически сложилось, что СНМП у мужчин связывают с аденомой предстательной железы (АПЖ). При этом указывали на тот факт, что СНМП, связанные с АПЖ, чаще имеют место у пожилых мужчин. Действительно, при гистологическом исследовании простаты доброкачественную гиперплазию отмечают примерно у 20–50% мужчин в возрасте старше 50 лет и у 70–100% мужчин после 80 лет. При этом у значительного числа мужчин старше 50 лет имеет место увеличение в размере простаты, т.е. ее гиперплазия [2]. Однако только около 30% таких мужчин страдают СНМП. Кроме того, хорошо известно, что четкая корреляция между объемом гиперплазированной простаты и наличием СНМП отсутствует [3]. Иными словами, у мужчин

с большим объемом АПЖ могут отсутствовать СНМП и, наоборот, при небольшом ее размере они могут носить выраженный характер. Скорее всего, это противоречие можно объяснить наличием или отсутствием инфравезикальной обструкции (ИБО). Так, если вследствие особенностей формы (стромальная или железистая) и роста АПЖ увеличенная в размерах простата вызывает ИБО, можно ожидать обструктивных СНМП. После удаления АПЖ следует надеяться на их устранение. При этом необходимо помнить, что помимо ИБО обструктивные СНМП могут быть вызваны идиопатическим снижением сократительной способности детрузора, сахарным диабетом, стриктурой уретры и спастическим состоянием поперечнополосатого сфинктера уретры. Также остается не до конца изученным механизм развития ирритативных СНМП. Существует точка зрения,

будто они могут быть вызваны вторичными изменениями в детрузоре в результате ИБО. Однако показано, что после устранения ИБО у многих мужчин остаются ирритативные СНМП. Нельзя отрицать также тот факт, что у ряда пожилых мужчин без ИБО имеют место ирритативные СНМП, возможно, вызванные нарушением кровообращения в детрузоре или нарушением его иннервации. Кроме того, СНМП могут быть также вызваны метаболическими, эндокринными нарушениями, часто встречаются при неврологических заболеваниях, а ноктурия нередко встречается при сердечной недостаточности. Таким образом, в настоящее время у каждого конкретного мужчины с АПЖ и жалобами на нарушение мочеиспускание трудно, а порой невозможно определить их взаимосвязь. Это обусловлено тем обстоятельством, что СНМП могут быть вызваны многими (ранее указанными) заболеваниями, которые нередко имеют место у такой категории мужчин. Важно помнить, что больные предъявляют жалобы не на наличие АПЖ, о которой чаще всего они не знают, а на СНМП. При этом больные прежде всего заинтересованы в улучшении качества жизни посредством устранения нарушений акта мочеиспускания [4]. Все вышесказанное заставляет урологов дифференцированно относиться к выявлению причин СНМП у пожилых мужчин и выбору метода их лечения. Во многом дифференцированному подходу к выявлению причин СНМП и правильному выбору метода лечения способствуют результаты ряда клинических исследований, полученные в последние годы и касающиеся вопросов медикаментозного лечения СНМП у мужчин с АПЖ [5, 6]. Принимая во внимание тот факт, что трудно установить связь между АПЖ, СНМП и ПВО, а некоторые методы обследования инвазивны и требуют значительных материальных затрат и времени, в настоящее время имеет место тенденция к поэтапному обследованию такой категории больных.

Согласно международным рекомендациям (EAU и AUA), выде-

ляют три класса диагностических процедур у мужчин с АПЖ: рекомендуемые, факультативные (необязательные) и нерекондуемые. Рекомендуемые тесты должны быть выполнены каждому больному при первичном обращении. Факультативные тесты следует выполнять по показаниям отдельным пациентам, если результаты рекомендуемых тестов заставляют врача продолжить обследование (подозрение на рак простаты по данным пальцевого ректального исследования [ПРИ] или при повышении уровня простатоспецифического антигена [ПСА], гематурия, инфекция, пальпируемый мочевого пузырь, неврологические нарушения и т.д.).

Рекомендуемые тесты включают сбор анамнеза, оценку по шкале IPSS, физикальный осмотр, ПРИ, общий анализ мочи, определение содержания ПСА, креатинина, урофлоуметрию, УЗИ для оценки уровня остаточной мочи [7]. Несмотря на то что, по мнению экспертов EAU, существуют доказательства необходимости рутинного применения перечисленных тестов, ряд из них, по мнению экспертов AUA, считаются факультативными. В частности, согласно последним рекомендациям AUA, уровень ПСА следует определять только тем пациентам, у которых ожидается продолжительность жизни превышает 10 лет, и тем, у кого при выявлении рака простаты может измениться тактика лечения. Во многом это связано с не оправдавшими себя результатами популяционного скрининга на выявление рака простаты, сегодня не рекомендованного в клинической практике. Более того, особо указывается на необходимость предоставления мужчинам полной информации в отношении возможных преимуществ и недостатков определения уровня ПСА. Таким образом, решение о проведении теста должно приниматься совместно пациентом и его лечащим врачом. Также AUA в отличие от EAU не рекомендует рутинно определять уровень креатинина крови. Они объясняют это тем, что риск развития почечной недостаточности у мужчин с СНМП со-

ставляет менее 1%. Иными словами, при сохраненном мочеиспускании нет необходимости контроля уровня креатинина. Урофлоуметрию и определение объема остаточной мочи также можно не проводить мужчинам при первичном обследовании, которым планируют тактику осторожного ожидания или медикаментозное лечение. В то же время урофлоуметрию и определение объема остаточной мочи необходимо выполнять перед оперативным лечением [8].

Основное внимание при первичном обращении следует уделять оценке тяжести СНМП на основании ответов по шкале IPSS, которая включает 8 вопросов, 7 из которых касаются СНМП (4 обструктивных и 3 ирритативных; степень выраженности оценивается в баллах от 0 до 5) и 1 – влияния СНМП на качество жизни пациента. Общая сумма баллов отражает тяжесть симптомов: от 0 до 7 – легкая, от 8 до 19 – умеренная и более 20 – тяжелая. В случаях, когда по результатам ответов по шкале IPSS выявлена ноктурия более 2 раз за ночь, показано заполнение дневника мочеиспусканий. При объеме выделенной мочи в течение сна более 3 л (полиурия) и более 33% от общего объема суточной мочи (ночная полиурия) показана консультация смежных специалистов (эндокринолога). В исследовании [9] показано, что общий балл по шкале IPSS слабо коррелирует с такими объективными параметрами, как максимальная скорость потока мочи, объем простаты и остаточной мочи, что ставит под сомнение необходимость их рутинного определения на первичном осмотре.

Поскольку качество жизни напрямую связано с уменьшением выраженности СНМП, все больше внимания уделяется правильной оценке жалоб больного. В настоящее время уже недостаточно оценивать общий балл по шкале IPSS. Важно знать, какие симптомы имеют место у больного, и определить их влияние на качество жизни. Одним из возможных вариантов правильной оценки жалоб пациента может быть использование измененной шкалы

IPSS, в которой вопросы сгруппированы, а не расположены хаотично. Так, простое объединение в отдельные группы (в рамках шкалы) ирритативных и обструктивных симптомов позволит врачу более точно выяснить, какие симптомы имеют место у больного. Также очень важно определить, какие именно симптомы негативно влияют на качество жизни пациента. Для решения этой задачи достаточно попросить больного оценить влияние каждого из семи СНМП на качество жизни. Полученная таким образом информация может стать определяющей в выборе тактики лечения.

Факультативные (необязательные) методы обследования включают исследование давление/поток, ультразвуковое (трансабдоминальное или трансректальное) исследование простаты и верхних мочевыводящих путей, уретроци-

стоскопию. Эти методы обследования не рекомендуются при первичном обследовании, но могут быть выполнены по желанию врача перед оперативным вмешательством.

Так, выполнение исследования давление/поток обязательно: перед оперативным вмешательством пациентам с объемом мочеиспускания меньше 150 мл или максимальной скоростью потока мочи более 15 мл/с.; мужчинам моложе 50 лет и старше 80 лет; при объеме остаточной мочи более 300 мл и при подозрении на нейрогенную дисфункцию нижних мочевыводящих путей; после радикальных оперативных вмешательств на органах малого таза и двустороннем гидронефрозе. По мнению экспертов AUA, УЗИ верхних мочевыводящих путей показано только тем пациентам АПЖ, которые имеют гематурию, инфекцию мочевыводящих путей, почечную

недостаточность, мочекаменную болезнь в анамнезе, макрогематурию или подвергались оперативному вмешательству на органах мочевыводящей системы. Это связано с тем, что при нормальном уровне креатинина вероятность клинически значимого гидронефроза мала, а частота выявления рака почек в популяции больных, имеющих СНМП, не превышает таковую в общей популяции.

Оценка размера и формы простаты показана только для определения оперативной тактики перед планируемыми минимально инвазивными вмешательствами или медикаментозной терапией ингибиторами 5 α -редуктазы. При этом можно использовать трансабдоминальное или трансректальное (предпочтительно) УЗИ.

Диагностические тесты, не рекомендованные руководствами EAU и

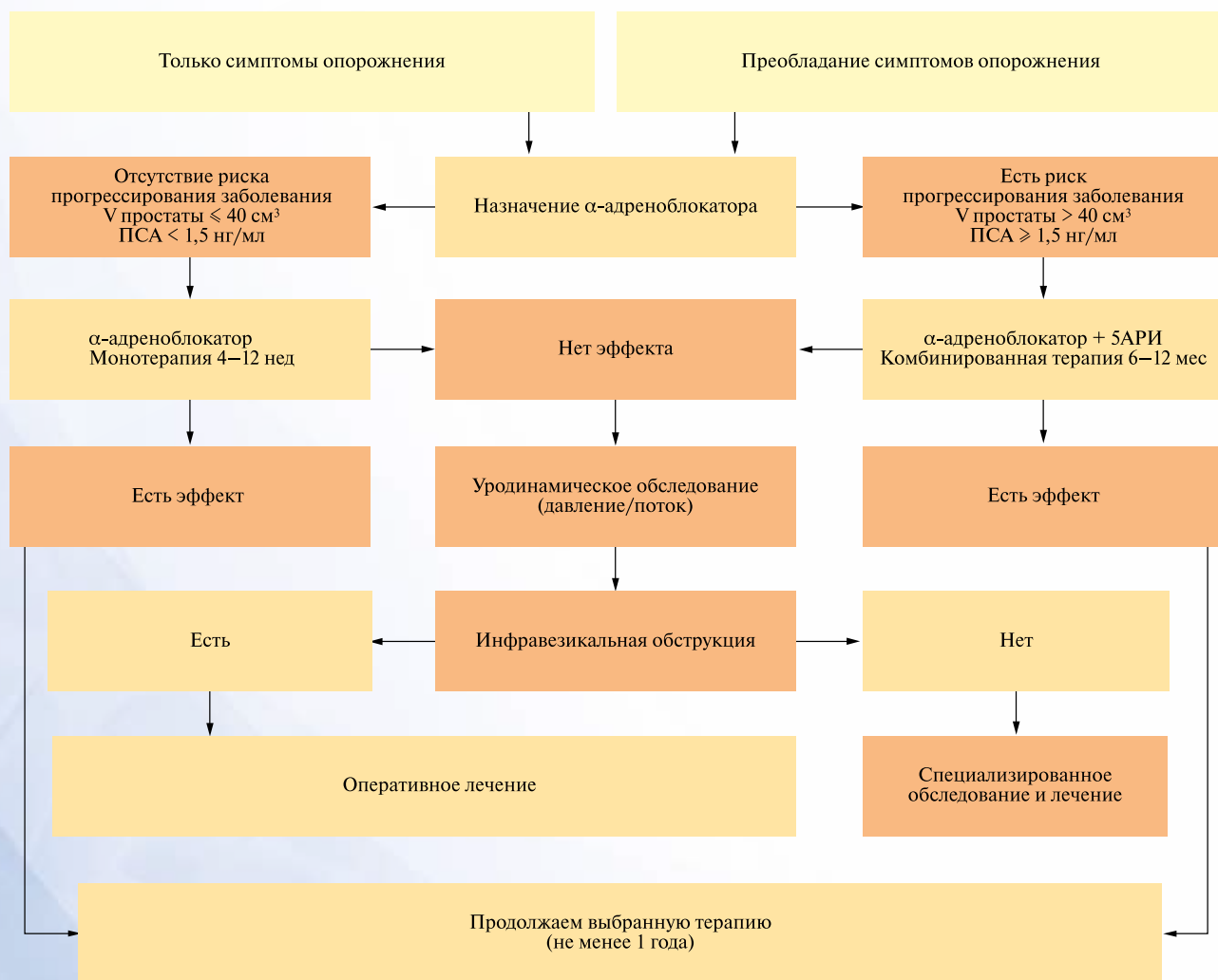


Рисунок 1. Медикаментозное лечение пациентов только с симптомами опорожнения или с их преобладанием

AUA при первичном (рутинном) обследовании пациента: экскреторная урография, цистометрия наполнения, ретроградная уретрография, компьютерная и магнитно-резонансная томография.

Несмотря на ряд противоречий между рекомендациями EAU и AUA, и те и другие первостепенное значение отводят тщательной оценке жалоб больного на основании ответов по шкале IPSS. Такой подход позволяет определять правильную тактику лечения.

Лечение мужчин с АПЖ и жалобами на СНМП в последние годы претерпело значительные изменения. Прежде всего это обусловлено появлением в арсенале врача-уролога новых медикаментозных средств, а также результатами ряда широкомасштабных рандомизированных исследований. Выбор метода лечения больных АПЖ основывается на результатах оценки ответов по шкале IPSS в зависимости от среднего значения суммарного балла и вида СНМП. При легких СНМП (суммарный балл по шкале IPSS < 8), а также у ряда больных умеренными (8–19) и тяжелыми (≥ 20) СНМП, когда последние не вызывают значимого снижения качества жизни, возможна тактика осторожного ожидания, которая предполагает периодическое мониторинг и изменение образа жизни. При умеренных и тяжелых СНМП, снижающих качество жизни мужчины с АПЖ, показано медикаментозное лечение, выбор которого зависит от вида симптомов. При обструктивных симптомах и сочетанных (обструктивных и ирритативных) с преобладанием обструктивных при любых размерах простаты препаратами первой линии являются α -адреноблокаторы. Последние среди других лекарственных средств наиболее изучены в отношении лечения мужчин с СНМП. Опыт их применения по этим показаниям составляет более 10 лет. Альфа-адреноблокаторы обеспечивают быстрое уменьшение выраженности симптомов – в течение первых 4 нед. после их назначения. Именно это свойство позволяет рассматривать данные лекарственные средства как препараты первой помощи при СНМП. В настоящее время известно, что они снижают выраженность СНМП в среднем на 35–40% и увеличивают максимальную скорость потока мочи в среднем на 20–25%. Альфа-адреноблокаторы одинаково эффективны при легкой, средней и тяжелой степенях выраженности СНМП, их эффективность не зависит от объема простаты и возрас-

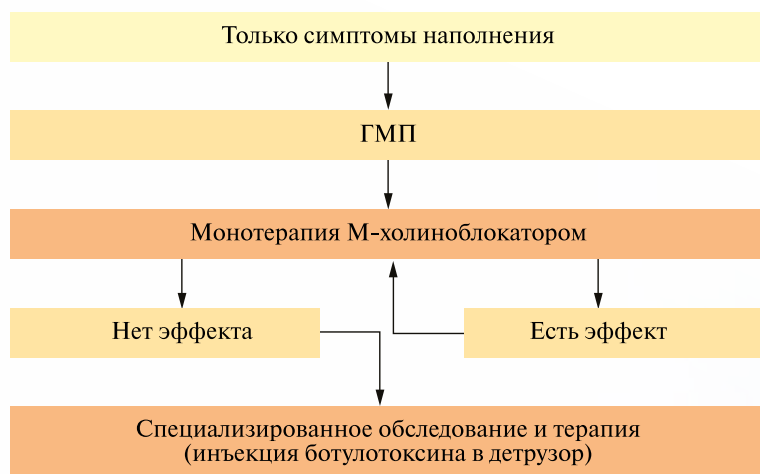


Рисунок 2. Медикаментозное лечение пациентов только с симптомами наполнения

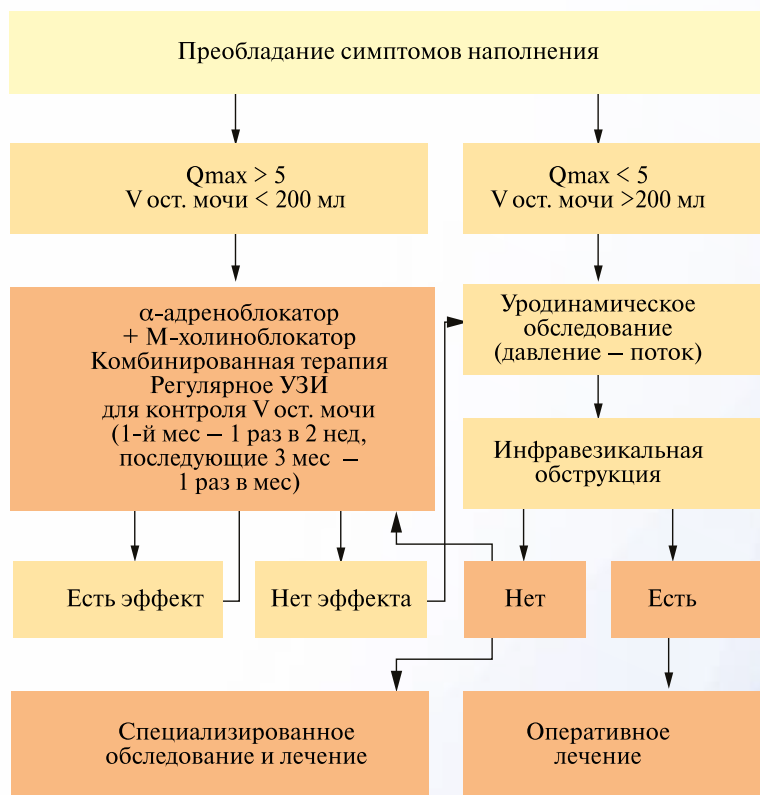


Рисунок 3. Медикаментозное лечение пациентов с преобладанием симптомов наполнения

та больного [10]; они сохраняют свою эффективность и имеют хороший профиль безопасности в сроки наблюдения до 6 лет [11].

Выделяют два вида α -адреноблокаторов: уроселективные и неуроселективные. Эффективность всех препаратов этой группы примерно одинакова, но уроселективные α -адреноблокаторы имеют явные преимущества в отношении

частоты и выраженности побочных эффектов [12]. Среди всех α -адреноблокаторов только уроселективный α -адреноблокатор **Омник ОКАС** продемонстрировал статистически значимое уменьшение количества эпизодов ноктурии по сравнению с плацебо. В отсутствие риска прогрессирования заболевания (объем простаты ≤ 40 см³, уровень ПСА < 1,5 нг/мл) воз-

можно длительное применение α -адреноблокатора в качестве монотерапии. В случаях наличия признаков прогрессирования АПЖ целесообразно комбинированное применение α -адреноблокаторов и ингибиторов 5 α -редуктазы при условии, что пациент способен и согласен использовать последние препараты на протяжении по крайней мере не менее 6 мес. (рис. 1).

Комбинированное медикаментозное лечение α -адреноблокатором и М-холиноблокатором (холинолитиком) оправдано в отношении больных, у которых имеется сочетание обструктивных и ирритативных СНМП с преобладанием последних (рис. 2). Больным, имеющим только ирритативные СНМП (в ряде случаев даже при среднем значении суммарного балла по шкале IPSS<8), показано назначение холинолитиков в сочетании с поведенческой терапией (рис. 3).

Механизм действия холинолитиков заключается в блокаде постсинаптических холинорецепторов детрузора, что способствует увеличению накопительной способности последнего. Ранее считали опасным для мужчин с АПЖ использовать данный класс препаратов из-за риска развития острой задержки мочеиспускания. Однако ряд клинических исследований показал возможность и необходимость их применения при ирритативных СНМП у мужчин с АПЖ. В частности, было установлено, что у мужчин с отсутствием, а также с легкой и умеренной ИБО вследствие АПЖ холинолитики не увеличивают риск развития данного осложнения. В то же время у мужчин с легкой и умеренной ИБО вследствие АПЖ они могут обуславливать увеличение объема остаточной мочи, что требует мониторинга данного показателя [13, 14].

Заслуживают внимания результаты клинического исследования, касающегося сочетанного применения α -адреноблокаторов и холинолитиков мужчинами с СНМП на почве АПЖ [5]. В исследование были включены 1334 (112 центров в 13 странах) мужчины старше 45 лет с ирритативными и обструктивными

СНМП (среднее значение суммарного балла по шкале IPSS>13); имевших не менее 2 эпизодов ургентности и 8 и более мочеиспусканий в течение 24 ч. при значениях максимальной скорости потока мочи 4–12 мл/с., объеме остаточной мочи не более 150 мл и объеме простаты не более 75 см³. После 12 нед. лечения в группе больных, получавших 6 мг солифенадина в сочетании с тамсулозином 0,4 мг, отмечено статистически значимое уменьшение выраженности ирритативных и обструктивных симптомов, а также улучшение качества жизни больных по сравнению с группой плацебо. Также установлено статистически значимое уменьшение выраженности ирритативных симптомов по сравнению с группой мужчин, получавших тамсулозин. Результаты исследования свидетельствовали о хорошей переносимости сочетанной терапии [5].

В дальнейшем пациенты, закончившие 12-недельный курс лечения, продолжили лечение в течение 40 нед. Оказалось, что после 52 нед. применения сочетанной терапии частота развития как острой задержки мочеиспускания, так и хронической задержки мочи не превысила 1,1%, что сравнимо с таковой в общей популяции мужчин того же возраста [15]. Эти данные наглядно демонстрируют как эффективность сочетанной терапии холинолитиком и α -адреноблокатором в течение длительного периода наблюдения, так и безопасность такого вида лечения в отношении вероятности развития задержки мочи. Обращает на себя внимание то, что в исследование были включены больные с показателем максимальной скорости потока мочи от 4 до 12 мл/с. и объемом остаточной мочи не более 150 мл. Известно, что при максимальной скорости потока мочи менее 9 мл/с. около 90% мужчин с АПЖ имеют ПВО. Таким образом, значительная часть включенных в исследование больных имела ПВО, но, несмотря на это, медикаментозная терапия оказалась эффективной и безопасной, что в каком-то смысле ставит под сомнение оправданность выделения ПВО в качестве критерия, определя-

ющего необходимость выполнения оперативного вмешательства.

На то же указывают данные клинического исследования CombAT, целью которого являлась сравнительная оценка влияния комбинированной терапии дутастеридом и тамсулозином и монотерапии обозначенными препаратами на СНМП, риск развития острой задержки мочеиспускания и необходимости оперативного лечения АПЖ. Критерии включения в исследование: возраст старше 50 лет, сумма баллов по шкале IPSS>12, объем простаты по данным трансректального УЗИ ≥ 30 см³, уровень общего ПСА $\geq 1,5$ нг/мл, максимальная скорость потока мочи – 5–15 мл/с. при объеме мочеиспускания не менее 125 мл. Результаты лечения оценивали через 2 и 4 года. Было показано, что у мужчин со средневыраженными и тяжелыми нарушениями мочеиспускания, связанными с увеличением предстательной железы, комбинированное лечение позволяет достигать существенного регресса симптомов, увеличения максимальной скорости потока мочи и улучшения качества жизни в целом по сравнению с аналогичными показателями при монотерапии дутастеридом (начиная с 3-го месяца) или тамсулозином (начиная с 9-го месяца) при хорошей переносимости лечения. Кроме этого было установлено, что комбинированная терапия дутастеридом и тамсулозином, а также монотерапия дутастеридом значимо снижала частоту острой задержки мочеиспускания и потребность в проведении оперативного пособия на протяжении 4-летнего исследования по сравнению с монотерапией тамсулозином [6]. Таким образом, для больных АПЖ, имеющих СНМП с максимальной скоростью потока мочи 5–15 мл/с., длительная указанная медикаментозная терапия оказалась безопасной с точки зрения развития нарушения функции опорожнения мочевого пузыря.

Результаты этих двух исследований свидетельствуют о возможности длительного медикаментозного лечения мужчин с обструктивными, ирритативными и смешанными

СНМП у больных АПЖ, несмотря на наличие ПВО. В то же время врачи не должны забывать, что ПВО потенциально опасна в отношении развития необратимых склеротических изменений в детрузоре с потерей его сократительной активности.

Помимо вышеперечисленных медикаментозных средств в настоящее время для лечения больных АПЖ, имеющих СНМП, также одобрены ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа. Так, эффективность и безопасность тадалафила в лечении больных АПЖ и эректильной дисфункцией, имеющих СНМП, изучали в многочисленных клинических исследованиях с участием более 1000 мужчин. По данным мета-анализа [7], при лечении тадалафилом 5 мг 1 раз в сут. среднее уменьшение выраженности симптомов по шкале IPSS составило примерно 3 балла. Согласно результатам клинических исследований и сведениям, полученным после вывода препарата на рынок, профиль безопасности для пациентов, страда-

ющих от СНМП на почве АПЖ, был сопоставим с таковым, полученным в ходе клинических исследований тадалафила у пациентов, страдающих эректильной дисфункцией. Для определения четких показаний к применению этой группы лекарственных средств в лечении больных, имеющих СНМП, необходимы отдаленные результаты.

Оперативное лечение мужчин с АПЖ включает широкий спектр оперативных вмешательств, предполагающих удаление аденоматозных узлов тем или иным способом. Несмотря на появление новых видов оперативных вмешательств при АПЖ, включая лазерные методики, трансуретральная резекция остается «золотым» стандартом лечения такой категории больных.

Показания к оперативному лечению мужчин с АПЖ, имеющих СНМП: отсутствие эффективности медикаментозной терапии и осложнения заболевания, а именно: острая и хроническая задержка

мочи, рефрактерная к консервативному лечению; рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей; повторяющаяся гематурия, устойчивая к лечению ингибиторами 5 α -редуктазы; почечная недостаточность вследствие АПЖ и камни мочевого пузыря.

Таким образом, АПЖ остается загадочным заболеванием, так как нередко трудно установить взаимосвязь между ее наличием, ПВО и СНМП. В настоящее время арсенал врача-уролога включает массу методов лечения мужчин с АПЖ, имеющих СНМП. Первым шагом в лечении таких больных остается медикаментозная терапия. Многообразие лекарственных средств, с одной стороны, предоставляет врачу свободу выбора, с другой – предусматривает знание и понимание этиологии и патогенеза развития тех или иных симптомов и механизмов действия лекарственных средств, позволяющих определять оптимальную тактику. ■

Список литературы

1. Abrams P, Cardozo L., Fall M. et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *NeurourolUrodyn.* 2002; 21: 167–178.
2. Berry S.J., Coffey D.S., Walsh P.C. et al. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urology.* 1984; 132(3): 474–479.
3. Chappie C.R., Roehrbom C.G. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur. Urol.* 2006; 49(4): 651–658.
4. Stohrer M., Blok B., Castro-Diaz D. et al. *Eur. Urol.* 2009; 56(1): 81–88.
5. Van Keirebroeck P., Chappie C., Drogendijk T. et al. Combination therapy with Solifenacin and Tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety results from the randomised controlled NEPTUNE trial. *Eur. Urol.* 2013; 5230: 2–10.
6. Roehrbom C.G., Siami P., Barkin J. et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur. Urol.* 2010; 57(1): 123–131.
7. Oelke M., Bachmann A., Descalzeaud A. et al. EAU guidelines on the management of male lower urinary tract symptoms, including benign prostatic obstruction. *EAU guidelines 2013.*
8. *AUA guidelines 2013.*
9. *EAU BPH guidelines.* Madersbacher S. et al. *Eur. Urol* 2004; 46: 547–554.
10. Djavan B., Chappie C., Milani S. et al. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha 1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2004; 64(6): 1081–1088.
11. McConnell J.D., Roehrbom C.G., Bautista O. et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl. J Med.* 2003; 349(25): 3287–3298.
12. Nickel J.C., Sander S., Moon T.D. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of α -adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Int. J Clin. Pract.* 2008; 62(10): 1547–1549.
13. Abrams P., Kaplan S., De Koning Gans H.J. et al. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urology.* 2006; 175(5): 999–1004.
14. Herschom S., Jones J.S., Oelke M. et al. Efficacy and tolerability of fesoterodine in men with overactive bladder: a pooled analysis of 2 phase 3 studies. *Urology.* 2010; 75(5): 1149–1155.
15. Drake M., Oelke M., Traudtner K. et al. Long-Term Antimuscarinic Use: Incidence of Urinary Retention during Fixed Dose Combination Therapy with Solifenacin + Tamsulosin OCASTM in Men with Voiding and Storage LUTS in the NEPTUNE Studies. *Urology* 2013; 82(3 Suppl. 1):S219.

Впервые опубликовано в журнале «Урология», №1, 2014, стр. 1–6.

Патогенетический подход к лечению ДГПЖ, осложненной хронической задержкой мочи



Шорманов И.С., Ворчалов М.М., Ухарский А.В.
Кафедра урологии с нефрологией ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Ярославль

У 15–32% пациентов с ДГПЖ возникает декомпенсация функции мочевого пузыря с развитием хронической задержки мочи, двустороннего уретерогидронефроза и хронической почечной недостаточности. В патогенезе этих осложнений ведущая роль отводится нарушению гемодинамики мочевого пузыря и почек, и закономерно развивающейся вслед за ней тканевой гипоксии. У данной категории пациентов в качестве первого этапа оперативного лечения выполняется цистостомия. Восстановление уродинамики ведет и нормализации органной гемодинамики, инициирует начало «обратного» развития ранее возникших структурных изменений ткани мочевого пузыря и почек, приводя к восстановлению сократительной способности мочевого пузыря и азотовыделительной функции почек. Незавершенность этих процессов к моменту радикального оперативного лечения ДГПЖ является одной из причин его неудовлетворительных результатов. Кроме того, инфекционно-воспалительные процессы, осложняющие течение ДГПЖ, и бактериурия, имеющаяся у больных с цистостомическим дренажом, также увеличивают риск послеоперационных осложнений аденомэктомии.

Исследование показывает возможности применения гипербарической оксигенации (ГБО) в раннем послеоперационном периоде после эпицистостомии, выполненной по поводу хронической задержки мочи, у пациентов с ДГПЖ, которым в дальнейшем выполнялась трансуретральная резекция предстательной железы. При использовании лабораторных и уродинамических методов исследования, доплерографии сосудов мочевого пузыря и почек, стандартизированных опросников показано положительное влияние ГБО на гемодинамику почек и мочевого пузыря и их функциональное состояние, а также на количество послеоперационных осложнений после ТУР ПЖ.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является наиболее распространенным заболеванием у мужчин пожилого и старческого возраста [1]. Согласно современным исследованиям частота встречаемости ДГПЖ составляет в среднем 80% у мужчин старше 60 лет [2].

У 15–32% пациентов с ДГПЖ возникает декомпенсация функции мочевого пузыря с развитием хронической задержки мочи, двустороннего уретерогидронефроза и хронической почечной недостаточности [3].

В патогенезе этих осложнений инфравезикальная обструкция играет лишь инициальную роль, приводя в конечном итоге к на-

рушению гемодинамики мочевого пузыря и почек и закономерно развивающейся вслед за ней тканевой гипоксии [4]. Гипоксия детрузора при ДГПЖ является не только следствием относительной недостаточности кровообращения в гипертрофированной стенке мочевого пузыря и сдавления аденоматозными узлами нижнепузырных артерий, но и следствием возрастного атеросклеротического поражения артерий («сенильный детрузор») [5]. Выраженная инфравезикальная обструкция приводит к повышению давления в мочевом пузыре, нарушению оттока мочи из почек и возникновению пузырно-мочеточниковых и почечных рефлюксов. Эти явления запускают



ишемические процессы в почечной ткани, которые являются важным патогенетическим звеном в развитии воспаления и ХПН [6].

У данной категории пациентов в качестве первого этапа оперативного лечения выполняется цистостомия [7]. Подобная тактика позволяет восстановить уродинамику мочевых путей, приводя таким образом к стойкой нормализации органной гемодинамики, инициирует начало процесса «обратного» развития ранее возникших структурных изменений ткани мочевого пузыря и почек, приводит к восстановлению сократительной способности мочевого пузыря и азотовыделительной функции почек [8]. Однако полноценность подобной «обратимости» определяется фактором времени и степенью «запущенности» склеротических изменений в данных органах [9].

Среди инфекционных осложнений ДГПЖ 3 стадии (классификация Guyon 1881) хронический простатит диагностируется в 37,5% случаев, хронический пиелонефрит в стадии ремиссии с развитием почечной недостаточности – в 69%, хронический цистит и уретрит – в 30,3%, острый и хронический эпидидимит выявляется у 1,7% больных [3].

Инфекционно-воспалительные процессы, осложняющие течение ДГПЖ наряду с морфофункциональными изменениями мочевого пузыря и почек, возникающими на фоне их циркуляторной гипоксии, являются одной из причин неудовлетворительных результатов и осложнений радикального хирургического лечения ДГПЖ, выполненного у пациентов с эпистомией, наложенной по поводу хронической задержки мочи [10, 11]. Кроме того, бактериурия, имеющаяся у больных с цистостомическим дренажом, увеличивает риск послеоперационных осложнений в 2,5 раза [12].

Сегодня трансуретральная резекция является «золотым стандартом» в оперативном лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы [13, 14].

Однако сама по себе ТУР ПЖ является стрессовой ситуацией, вызывая значительные изменения микроциркуляции в почках и приводя к функциональному подавлению интенсивности перфузии. Данные нарушения сохраняются и на 8-е сутки после операции [15]. Это обстоятельство вносит дополнительный вклад в возникновение инфекционно-воспалительных осложнений и функциональных нарушений со стороны почек в послеоперационном периоде после ТУР ПЖ.

Острая и хроническая задержка мочи в послеоперационном периоде встречается у 3–9% пациентов, перенесших ТУР ПЖ, при этом, данные осложнения связаны не с неполноценностью резекции, а с дисфункцией детрузора, имевшейся до операции [16, 17]. Обострение хронического пиелонефрита отмечено у 7,2% пациентов после аденомэктомии [18]. Азотемия наблюдается у 15–30% больных, перенесших радикальное оперативное вмешательство по поводу ДГПЖ [19]. Кроме того, остаточная симптоматика после ТУР ПЖ наблюдается у 5–35% пациентов [5, 20].

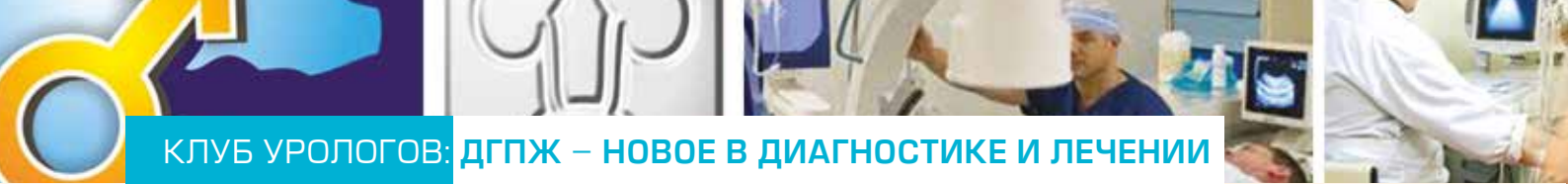
Ишемическая и инфекционная природа повреждений мочевого пузыря и почек и связанные с этим неудовлетворительные результаты радикального хирургического лечения ДГПЖ, осложненной хронической задержкой мочи, ХПН и азотемией, диктуют необходимость применения на этапах оперативного лечения ДГПЖ, наряду с эпистомией, средств, улучшающих органный кровоток и оксигенацию тканей, а также обладающих иммунной активностью. В этой связи, патогенетически обоснованным может быть применение метода гипербарической оксигенации (ГБО), заключающегося во вдыхании 100% кислорода под давлением, превышающим одну абсолютную атмосферу. Благодаря гипербаротерапии происходит повышение растворимости, а, следовательно, и парциального давления кислорода в крови и периферических тканях. Растворенный в

плазме кислород за счет диффузии из капиллярного русла попадает в межклеточную жидкость, а затем и в клетки, улучшая клеточную оксигенацию. Адекватная оксигенация обеспечивает получение митохондриями эффективной продукции аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), а также других компонентов, необходимых для клеточного функционирования [21, 22]. Кислород под повышенным давлением оказывает бактерицидное (в отношении анаэробов) и бактериостатическое (в отношении некоторых видов аэробных микроорганизмов) действие, а также стимулирует систему антиоксидантной защиты организма [23]. Кроме того, гипербарическая оксигенация (ГБО) обладает иммунокорректирующим эффектом, который выражается в нормализации показателей клеточного иммунитета, снижении уровня провоспалительных цитокинов, IgE, а также в увеличении концентрации сывороточного IgA [24].

Таким образом, можно предположить, что использование ГБО в комплексном лечении пациентов, которым выполнена цистостомия в качестве первого этапа оперативного лечения ДГПЖ, будет положительно влиять на гемодинамику детрузора и почек, улучшит результаты радикального хирургического лечения ДГПЖ и снизит вероятность инфекционно-воспалительных осложнений послеоперационного периода.

Материалы и методы

В исследование вошли 69 пациентов в возрасте от 59 до 80 лет (средний возраст $69,86 \pm 6,1$ года) с установленным диагнозом ДГПЖ, осложненной хронической задержкой мочи и признаками хронической почечной недостаточности, находящиеся на лечении в 1-м урологическом отделении ГБУЗ ЯО МСЧ ОАО «Автодизель» г. Ярославля в период с 2008 по 2013 гг. Объем предстательной железы варьировал от $38,8 \text{ см}^3$ до $76,4 \text{ см}^3$ (в среднем $57 \pm 5,7 \text{ см}^3$). Объем остаточной мочи в среднем составил – $498,5 \pm 97,4 \text{ см}^3$. Уровень



мочевины крови составлял в среднем $16,89 \pm 3,07$ ммоль/л, креатинина крови – $192,96 \pm 36,03$ мкмоль/л, СКФ – $35 \pm 4,8$ мл/мин.

В качестве первого этапа лечения ДГПЖ всем пациентам была выполнена эпицистостомия. В дальнейшем пациенты были разделены на две группы. Группу контроля ($n=36$) составили пациенты, получавшие после цистостомии стандартную антибактериальную терапию, средства для коррекции метаболического ацидоза и альфа-адреноблокаторы (тамсулозин). В группу исследования ($n=33$) вошли пациенты, получавшие с первых суток после наложения цистостомы помимо стандартной терапии 10 сеансов ГБО с экспозицией 45 минут, под давлением 1,5 АТА в камере БЛКС-301М. В дальнейшем пациентам обеих групп выполнена плановая ТУР ПЖ в сроки от 30 до 35 дней после наложения эпицистостомы. В послеоперационном периоде после ТУР ПЖ пациенты обеих групп получали стандартную терапию в виде альфа-адреноблокаторов (тамсулозин), гемостатической и антибактериальной терапии. Уретральный катетер удаляли на третьи сутки после трансуретральной резекции предстательной железы.

Объем остаточной мочи оценивался у всех пациентов до выполнения цистостомии, а также на 7-е и 15-е сутки после выполнения ТУР ПЖ.

Уровень мочевины и скорость клубочковой фильтрации определялись до наложения цистостомического дренажа а также на 3-и, 7-е, и 10-е сутки после цистостомии и на 1-е, 3-и и 7-е сутки после ТУР ПЖ.

У 20 больных исследуемой группы и 19 больных контрольной, проводилась ультразвуковая доплерография сосудов стенки мочевого пузыря трансректальным датчиком и почек с использованием трансабдоминального датчика. Исследования производились на аппарате Toshiba Xario SSA-660A до наложения цистостомы, а также на 3-и и 10-е сутки после операции. При этом изучались следующие показатели: максимальная систолическая скорость кровотока V_{max} , конечная диастолическая скорость кровотока V_{min} , индекс резистентности RI и индекс васкуляризации VI. Так как в литературе отсутствуют данные о показателях кровотока в стенке мочевого пузыря и почках у данной группы пациентов нами выполнено исследование аналогичных параметров в группе сравнения, состоящей из 10 человек в возрасте от 65 до 74 лет, у которых, по данным обследования, не было выявлено патологии мочеполовой системы.

С целью субъективной оценки симптоматики всеми пациентами в послеоперационном периоде после ТУР ПЖ заполнялся модифицированный опросник IPSS и опросник QoL [25] на 7-е и 15-е сутки после ТУР ПЖ.

В обеих группах производилась сравнительная оценка ранних послеоперационных осложнений после выполнения трансуретральной резекции предстательной железы.

Всем пациентам выполнялась урофлоуметрия на 7-е и 15-е сутки после восстановления самостоятельного мочеиспускания, при этом оценивали максимальную объемную скорость потока мочи (Q_{max}).

Результаты

Сравнение результатов исследования, произведенных до наложения цистостомы, не показало статистически значимых различий результатов в обеих группах ($p > 0,05$).

При исследовании объема остаточной мочи (табл. 1) отмечено достоверное ($p > 0,05$) уменьшение количества остаточной мочи на 7-е сутки после ТУР ПЖ до $121,4 \pm 36,2$ мл и $88,2 \pm 27,7$ мл в контрольной и исследуемой группах соответственно. На 15-е сутки после ТУР ПЖ количество остаточной мочи равнялось $89,1 \pm 24,4$ мл в контрольной группе и $45,7 \pm 12,2$ мл в исследуемой группе. Таким образом, снижение количества остаточной мочи после выполнения ТУР ПЖ в исследуемой группе более выражено.

Уровень остаточного азота в крови достоверно ($p > 0,05$) снизился в обеих группах после выполнения цистостомии. Уровень мочевины крови в контрольной группе на 3-и сутки после цистостомии составлял $14,67 \pm 4,02$ ммоль/л, на 7-е – $13,8 \pm 3,13$ ммоль/л, на 10-е – $11,1 \pm 2,24$ ммоль/л. Этот же показатель в исследуемой группе составлял $13,6 \pm 2,89$ ммоль/л, $9,6 \pm 2,89$ ммоль/л и $7,2 \pm 1,32$ ммоль/л на 3-и, 7-е и 10-е сутки соответственно.

После ТУР ПЖ уровень мочевины крови в исследуемой группе составил $10,4 \pm 1,47$ ммоль/л на 1-е сутки, $8,6 \pm 2,12$ ммоль/л на 3-и сутки и $7,9 \pm 1,56$ ммоль/л на 7-е сутки после операции. В контрольной группе данный показатель после выполнения ТУР ПЖ составлял $11,2 \pm 3,43$ ммоль/л, $10,0 \pm 1,98$ ммоль/л, и $9,1 \pm 2,07$ ммоль/л на 1-е, 3-и и 7-е

Таблица 1. Количество остаточной мочи в контрольной и исследуемой группах больных

Группа	Объем остаточной мочи (мл)		
	До выполнения цистостомии	На 7-е сутки после ТУР ПЖ	На 15-е сутки после ТУР ПЖ
Исследуемая группа	$502,2 \pm 100,6$	$88,2 \pm 27,7$	$45,7 \pm 12,2$
Контрольная группа	$493,7 \pm 92,9$	$121,4 \pm 36,2$	$89,1 \pm 24,4$
P между группами	$>0,05$	$<0,05$	$<0,05$



Таблица 2. Динамика показателей остаточного азота после наложения цистостомы и после ТУР ПЖ в исследуемой и контрольной группах

Уровень мочевины крови	Контрольная группа ммоль/л	Исследуемая группа ммоль/л	P между группами
До цистостомии	16,89±3,07	17,05±3,16	>0,05
На 3-е сутки после цистостомии	14,67±4,02	13,6±2,89	>0,05
На 7-е сутки после цистостомии	13,8±3,13	9,6±2,89	<0,05
На 10-е сутки после цистостомии	11,1±2,24	7,2±1,32	<0,05
1-е сутки после ТУР ПЖ	11,2±3,43	10,4±1,47	>0,05
3-и сутки после ТУР ПЖ	10,0±1,98	8,6±2,12	<0,05
7-е сутки после ТУР ПЖ	9,1±2,07	7,9±1,56	<0,05

сутки соответственно. Данные об уровне остаточного азота крови в обеих группах (табл. 2).

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) достоверно не различалась ($p < 0,05$) в обеих группах до операции. После наложения цистостомы СКФ в контрольной группе составила $39 \pm 4,45$ мл/с на 3-и сутки, $45 \pm 6,89$ мл/с – на 7-е сутки и $58 \pm 4,89$ мл/с – на 10-е сутки после цистостомии. В исследуемой группе скорость СКФ на 3-и, 7-е и 10-е сутки после цистостомии составила $42 \pm 3,94$ мл/с, $54 \pm 5,52$ мл/с и $79 \pm 4,32$ мл/с соответственно. После выполнения ТУР ПЖ скорость клубочковой фильтрации в исследуемой группе составила $67 \pm 5,22$ мл/мин. на 1-е сутки, $72 \pm 4,45$ мл/мин. – на 3-и сутки и $77 \pm 6,02$ мл/мин. – на 7-е сутки. В контрольной группе уровень СКФ составлял $53 \pm 3,65$ мл/мин. на 1-е сутки, $62 \pm 4,67$ мл/мин. – на 3-и сутки и $67 \pm 5,89$ мл/мин. – на 7-е сутки после выполнения операции. Данные о скорости клубочковой фильтрации представлены на рисунке 1.

Таким образом, после наложения цистостомы в группе пациентов, где применялось ГБО, снижение уровня остаточного азота происходило в более короткие сроки, а нормализация уровня мочевины и креатинина наблюдалась к 10-м суткам. Кроме того, в группе ГБО имел место более выраженный рост скорости клубочковой фильтрации. После выполнения ТУР ПЖ функция почек снижалась

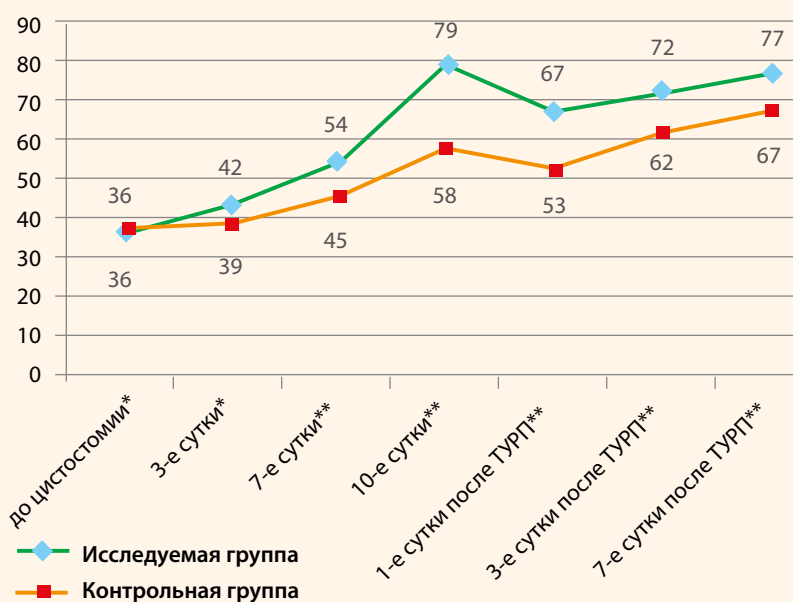


Рисунок 1. Скорость клубочковой фильтрации в основной и контрольной группах

*исследуемая группа/контрольная группа $p > 0,05$

**исследуемая группа/контрольная группа $p < 0,05$

в обеих группах, но в исследуемой группе данные изменения были менее выражены, а нормализация показателей наблюдалось уже к 3-м суткам после операции.

По данным доплерографии сосудов шейки мочевого пузыря до выполнения цистостомии систолическая скорость кровотока (V_{max}) в среднем у пациентов контрольной и исследуемой групп составляла $10,24 \pm 2,17$ см/с, диастолическая скорость кровотока (V_{min}) – $1,83 \pm 0,87$ см/с, индекс резистентности (RI) – $0,80 \pm 0,02$, индекс васкуляризации (VI) – $9,17 \pm 1,59$. В группе сравнения, состоящей из здоровых добровольцев, имелись

следующие показатели кровотока: V_{max} – $6,98 \pm 1,34$, V_{min} – $2,65 \pm 1,32$, RI – $0,69 \pm 0,05$, VI – $12,97 \pm 1,18$. Таким образом, видно, что индекс резистентности значительно выше у пациентов с ДГПЖ 3 стадии, по сравнению со здоровыми мужчинами, а индекс васкуляризации наоборот выше у мужчин без урологической патологии. На 3-и сутки после цистостомии показатели кровотока составили в контрольной группе: – V_{max} – $10,84 \pm 1,17$, V_{min} – $1,88 \pm 0,71$, RI – $0,84 \pm 0,02$, VI – $9,66 \pm 1,19$; в исследуемой группе данные показатели имели следующие значения: V_{max} – $9,65 \pm 2,01$, V_{min} – $1,96 \pm 0,68$, RI – $0,74 \pm 0,02$, VI –

Таблица 3. Динамика показателей кровотока по данным доплерографии сосудов мочевого пузыря в исследуемой и контрольной группах после наложения цистостомы

Показатель	До цистостомии		3-и сутки после цистостомии		10-е сутки после цистостомии		Группа сравнения
	Исследуемая группа	Контрольная группа	Исследуемая группа	Контрольная группа	Исследуемая группа	Контрольная группа	
Систолическая скорость кровотока (см/с)	10,24±2,17	10,21±2,26	9,65±2,01	10,84±1,17	8,12±1,74	11,86±2,13	6,98±1,34
Диастолическая скорость кровотока (см/с)	1,83±0,87	1,86±0,84	1,96±0,68	1,88±0,71	2,27±0,93	1,90±0,78	2,65±1,32
Индекс резистентности	0,80±0,02	0,84±0,03	0,74±0,02	0,84±0,02	0,72±0,03	0,84±0,02	0,69±0,05
Индекс васкуляризации	9,17±1,52	9,06±1,57	10,45±1,34	9,66±1,19	11,53±1,67	10,69±1,23	12,97±1,18

Примечание: p между группами <0,05

Таблица 4. Показатели кровотока по данным доплерографии сосудов почек в группе здоровых мужчин в исследуемой и контрольной группах до цистостомии

Уровень снятия спектра		V _{max} мм/с	V _{min} мм/с	RI мм/с	VI мм/с
Почечные артерии	Исследуемая группа	61,4±0,22	29,4±0,86	0,72±0,03	0,92±0,03
	Контрольная группа	60,9±0,23	29,3±0,79	0,73±0,03	0,93±0,02
	Группа сравнения	55,7±0,18	29,1±0,77	0,58±0,02*	1,13±0,04
Сегментарные артерии	Исследуемая группа	54,1±1,01	26,7±0,37	0,85±0,01	1,01±0,02
	Контрольная группа	53,9±0,92	26,5±0,32	0,86±0,02	1,02±0,03
	Группа сравнения	47,8±0,88	23,9±0,23	0,59±0,02*	1,32±0,05*
Артерии паренхимы	Исследуемая группа	33,1±0,67	13,4±0,36	0,91±0,14	1,17±0,03
	Контрольная группа	33,0±0,59	13,2±0,35	0,92±0,12	1,16±0,04
	Группа сравнения	31,7±0,48	12,5±0,26	0,55±0,09*	1,43±0,06*

*различия достоверны по отношению к исследуемой и контрольной группам (p<0,05)

10,45±1,34. На 10-е сутки после цистостомии: в контрольной группе – V_{max} – 11,86±2,13, V_{min} – 1,90±0,78, RI – 0,84±0,02, VI – 10,69±1,23; в исследуемой – V_{max} – 8,12±1,74, V_{min} – 2,27±0,93, RI – 0,72±0,03, VI – 11,53±1,67.

При анализе результатов доплерографии сосудов шейки мочевого пузыря после наложения цистостомы на 3-и и 10-е сутки отмечено достоверное снижение систолической скорости кровотока и снижение индекса резистентности в обеих группах, причем на фоне

проводимой терапии в основной группе эти изменения более значимы, чем изменения аналогичных показателей в контрольной группе (табл. 4).

При сравнительном анализе показателей гемодинамики в почках до цистостомии отмечено повышение индекса резистентности и снижение индекса васкуляризации в контрольной и исследуемой группах пациентов по сравнению с группой здоровых добровольцев (табл. 4). Это говорит о нарушении гемодинамики в почках на фоне

ретенции верхних мочевых путей, вызванных ИВО.

Допплерографические показатели кровотока в артериях почек на 3-и и 10-е сутки после выполнения цистостомии показаны в таблице 5.

Из представленных данных можно сделать вывод о том, что после наложения цистостомического дренажа отмечается снижение показателя IR и увеличение показателя VI у пациентов обеих групп, что говорит об улучшении кровоснабжения органа. Однако в исследуемой группе эти изменения носят



более выраженный характер и достигают нормальных значений.

При анкетировании по шкале IPSS/QoL после восстановления самостоятельного мочеиспускания отмечено достоверное снижение количества баллов по шкале IPSS в обеих группах. В исследуемой группе до выполнения цистостомии средний балл по шкале IPSS составлял 28 ± 2 , на 7 сутки после ТУР ПЖ $19,30 \pm 1,2$, а на 15 сутки – снизился до $12,6 \pm 1,4$. В контрольной группе показатели IPSS, полученные в аналогичные временные периоды, составили $27,4 \pm 2,1$, $21,30 \pm 1,2$, $15,8 \pm 2,42$ соответственно. Показатель QoL за аналогичный промежуток времени снизился в основной группе с $4,2 \pm 0,71$ до $2,25 \pm 0,31$ ($P < 0,05$), в контрольной – с $4,18 \pm 0,35$ до $3,2 \pm 0,6$ ($p < 0,05$). В обоих случаях различия показателей между группами на 15-е сутки были достоверными ($p < 0,05$).

Среди ранних послеоперационных осложнений после ТУР ПЖ

в контрольной группе у двух пациентов (6,9%) отмечалось обострение хронического пиелонефрита, острый эпидидимоорхит имел место у одного пациента (3,4%). Также у одного пациента сохранялся длительно не заживающий цистостомический свищ. В исследуемой группе не отмечено инфекционно-воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде. Данные о структуре и количестве послеоперационных осложнений инфекционно-воспалительного характера приведены в таблице 6.

По данным урофлоуметрии максимальная объемная скорость мочеиспускания на 7-е сутки после ТУР ПЖ составляла $11,2 \pm 2,56$ мл/с в контрольной группе и $14,3 \pm 2,12$ мл/с в исследуемой группе. На 15-е сутки после ТУР ПЖ Q_{max} равнялась $13,96 \pm 2,25$ и $17,51 \pm 1,83$ мл/с в контрольной и исследуемой группе соответственно.

Обсуждение

У пациентов с ДГПЖ, сопровождающейся ретенцией верхних мочевых путей, отмечаются расстройства микроциркуляции органов мочевыделительной системы. Нарушение гемодинамики неизбежно приводит к гипоксии ткани шейки мочевого пузыря и почек, что подтверждается данными резкого снижения сатурации кислорода при ишемии ткани [26]. Данное состояние значительно ухудшает результаты оперативного лечения ДГПЖ у пациентов.

С другой стороны, наличие хронических воспалительных процессов в органах мочеполовой системы, ассоциированных с ДГПЖ, является фактором развития инфекции органов мочевыделительной системы в послеоперационном периоде после ТУР ПЖ. Имеющийся у пациентов цистостомический дренаж еще больше увеличивает процент встречаемости бактериурии у пациентов с ДГПЖ и тем

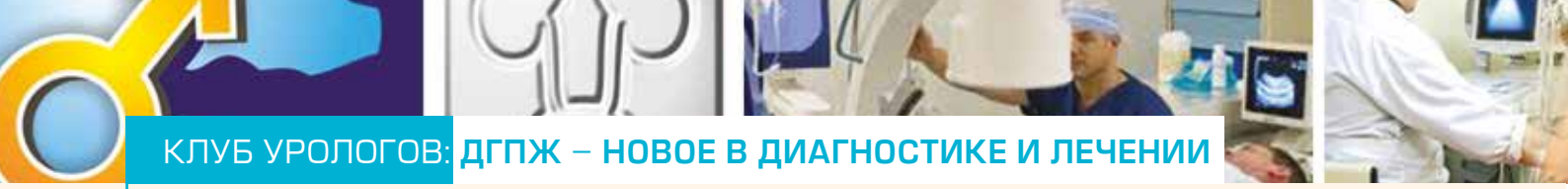
Таблица 5. Динамика показателей кровотока по данным доплерографии сосудов почек в исследуемой и контрольной группах после цистостомии

Уровень снятия спектра		V_{max} мм/с		V_{min} мм/с		RI мм/с		VI мм/с	
		3-и сутки	10-е сутки	3-и сутки	10-е сутки	3-и сутки	10-е сутки	3-и сутки	10-е сутки
Почечные артерии	Исследуемая группа	$60,1 \pm 0,18$	$58,7 \pm 0,17$	$29,3 \pm 0,85$	$29,1 \pm 0,77$	$0,7 \pm 0,03$	$0,62 \pm 0,02$	$1,0 \pm 0,04$	$1,1 \pm 0,02$
	Контрольная группа	$60,0 \pm 0,21$	$59,3 \pm 0,19$	$29,2 \pm 0,78$	$29,1 \pm 0,78$	$0,71 \pm 0,03$	$0,69 \pm 0,04$	$0,96 \pm 0,03$	$1,04 \pm 0,02$
Сегментарные артерии	Исследуемая группа	$52,9 \pm 0,97$	$49,1 \pm 0,62$	$24,7 \pm 0,36$	$24,5 \pm 0,37$	$0,8 \pm 0,01$	$0,64 \pm 0,02$	$1,18 \pm 0,03$	$1,3 \pm 0,02$
	Контрольная группа	$51,8 \pm 0,86$	$51,0 \pm 0,75$	$25,2 \pm 0,30$	$25,0 \pm 0,27$	$0,82 \pm 0,02$	$0,75 \pm 0,03^*$	$1,13 \pm 0,04$	$1,21 \pm 0,05^*$
Артерии паренхимы	Исследуемая группа	$32,2 \pm 0,61$	$32,1 \pm 0,58$	$13,3 \pm 0,34$	$13,2 \pm 0,32$	$0,82 \pm 0,11$	$0,60 \pm 0,05$	$1,31 \pm 0,05$	$1,42 \pm 0,02$
	Контрольная группа	$32,7 \pm 0,65$	$32,7 \pm 0,59$	$13,0 \pm 0,37$	$12,9 \pm 0,41$	$0,87 \pm 0,10$	$0,72 \pm 0,08^*$	$1,22 \pm 0,03$	$1,34 \pm 0,02^*$

*исследуемая группа/контрольная группа $p < 0,05$

Таблица 6. Структура послеоперационных осложнений после ТУР ПЖ

	Контрольная группа	Исследуемая группа
Обострение хронического пиелонефрита	2 (6,9%)	0 (0%)
Острый эпидидимоорхит	1 (3,4%)	0 (0%)
Длительное незаживление цистостомического свища	1 (3,4%)	0 (0%)



самым приводит к неудовлетворительным результатам оперативного лечения.

ГБО характеризуется комплексным воздействием: устраняет практически любую форму гипоксии, создает определенный резерв кислорода в тканях и обеспечивает метаболические потребности организма при снижении объемной скорости кровотока. Кроме того, ГБО нормализует состояние системы гемостаза и деятельность нервной системы. Кислород под повышенным давлением оказывает бактерицидное (в отношении анаэробов) и бактериостатическое (в отношении некоторых видов аэробных микроорганизмов) действие, а также стимулирует си-

стему антиоксидантной защиты организма [23, 27]. ГБО оказывает также противовоспалительное действие – снимает отек, способствуя тем самым полноценной регенерации тканей [28].

Применение ГБО позволяет улучшить гемодинамику детрузора и почек, приводя к «обратному развитию» возникших в них структурных нарушений, что позволяет в более короткие сроки снизить уровень остаточного азота крови, добиться улучшения функции детрузора, выражающееся в снижении количества остаточной мочи и ирритативной симптоматики после выполнения ТУР ПЖ, а также уменьшить количество осложнений после выполнения трансуре-

тральной резекции предстательной железы.

Выводы

Включение ГБО в схему лечебных мероприятий после наложения цистостомы у пациентов с хронической задержкой мочи на фоне ДГПЖ позволяет в более короткие сроки восстановить гемодинамику нижних мочевых путей и почек, и улучшить функциональное состояние последних. Кроме того, предложенный способ положительно влияет на результаты ТУР ПЖ. Это проявляется как в отношении уродинамических показателей, так и в отношении вероятности возникновения послеоперационных осложнений. ■

Список литературы

1. Baazeem A., Elhilali M.M. Surgical management of benign prostatic hyperplasia: current evidence. // Nat Clin. Pract. Urol. 2008. Vol. 5, N10. P. 540–549.
2. Вишневецкий А.Е., Лукьянов И.В., Марков А.В. Предпочтения пациентов в выборе альфа-адреноблокаторов при лечении расстройств мочеиспускания у больных ДГПЖ. // Урология. 2013. №2. С. 51–55.
3. Коротеев М.А., Кореньков Д.Г., Михайличенко В.В. Ранняя профилактика инфекционно-воспалительных осложнений трансуретральной резекции доброкачественной гиперплазии предстательной железы. // Андрология и генитальная хирургия. 2008. №2. С. 55–61.
4. Казихинуров А.А., Казихинуров Р.А., Сафиулин Р.И. Расстройства и методы коррекции микроциркуляции при заболеваниях нижних мочевых путей. // Медицинский вестник Башкортостана. 2010. №5. С 94–98.
5. Шорманов И.С., Рыжков А.И. Гипербарическая оксигенация в лечении расстройств мочеиспускания после трансуретральной резекции доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Фундаментальные исследования. 2011. №1. С. 205–212.
6. Антонова В.Е., Мартов А.Г., Данилков А.П., Максимов В.А., Наумов А.Г. Эфферентная терапия в комплексном лечении острого гнойного пиелонефрита в раннем послеоперационном периоде. // Урология. 2007. №4. С. 94–99.
7. Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Винаров А.З., Цариченко Д.Г., Фиев Д.Н., Бушуев В.О. Особенности предоперационной подготовки и лечения при гиперплазии простаты больших размеров. // Андрология и генитальная хирургия. 2009. №1. С. 50–53.
8. Урология. Национальное руководство [Под ред. Лопаткина Н.А.] М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. ... с.
9. Шорманов И.С. Структурно-функциональные изменения почек при пороках развития магистральных сосудов сердца (клинико-экспериментальное исследование): Автореф дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. 47 с.
10. Rassweiler J., Teber D., Kuntz R., Hofmann R. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP)-incidence, management, and prevention. // Eur Urol. 2006. Vol. 50, N5. P. 969–979.
11. Колбасов Д.Н. Гипербарическая оксигенация в лечении больших доброкачественной гиперплазии предстательной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 23 с.
12. Шакир Фуад. Непрямое электрохимическое окисление крови в профилактике и лечении острого эпидидимита: Автореф. дис. ... канд. наук. М., 2004. 36 с.
13. Metcalfe C., Poon K.S. Long-term results of surgical techniques and procedures in men with benign prostatic hyperplasia. // Curr. Urol. Rep. 2011. Vol. 12, N4. P. 265–273.
14. Болезни предстательной железы. [Под ред. Аляева Ю.Г.] М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 240 с.
15. Ноздрачев Н.А., Неймарк А.И., Неймарк Б.А. Применение препарата витапрост плюс в профилактике инфекционно-воспалительных осложнений трансуретральной резекции простаты у больных аденомой предстательной железы // Урология. 2011. N4. С. 55–60.
16. Safarik L., Dvoracek J. Benign hyperplasia of the prostate known and unknown disease. // Cas Lek Cesk. 2001. Vol. 140, N23. P. 717–722.
17. Djavan B., Madersbacher S., Klingler C., Marberger M. Urodynamic assessment of patients with acute urinary retention: is treatment failure after prostatectomy predictable? // J Urol. 1997. Vol. 158, N5. P. 1829–1833.
18. Бегаев А.И., Трансуретральная резекция предстательной железы при гиперплазии (ошибки, опасности, осложнения): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 36 с.

Впервые опубликовано в журнале «Экспериментальная и клиническая урология» №3, 2014, стр. 58–64.



Возможности применения ингибиторов 5-альфа-редуктазы в лечении пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы



Мартов А.Г.^{1,2,3}, Ергаков Д.В.^{1,2}

¹Городская клиническая больница №57 Департамента здравоохранения г. Москва

²Институт повышения квалификации ФМБА России, кафедра урологии, г. Москва

³Российская медицинская академия последиplomного образования Минздрава России, кафедра эндоскопической урологии, г. Москва

В статье приводятся результаты исследования эффективности и безопасности длительного приема финастерида 5 мг у пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты. Финастерид назначался в качестве моно- и комбинированной консервативной терапии, перед планируемым оперативным лечением, а также после него для профилактики развития клинически значимого рецидива заболевания. Результаты исследования подтвердили необходимость и безопасность длительной терапии ингибиторами 5-альфа-редуктазы, которые позволяют улучшить уродинамические показатели и повысить качество жизни пациентов. Впервые публикуются результаты положительного опыта применения финастерида в послеоперационном периоде.

Введение

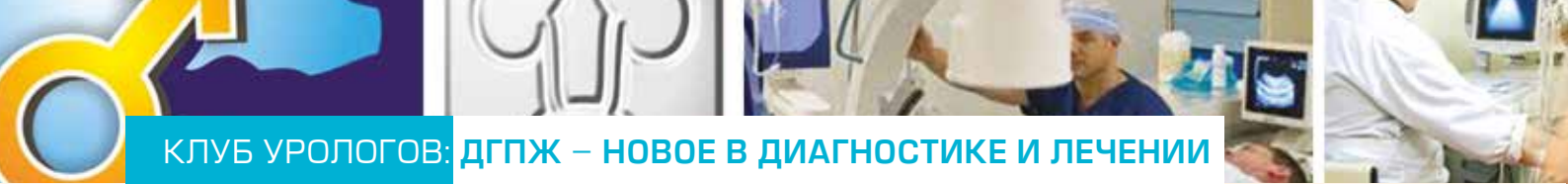
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одним из самых распространенных урологических заболеваний. По данным, представленным на последнем конгрессе Европейской ассоциации урологов [1], ДГПЖ страдают 24–90% мужчин старше 40 лет. Оперативное лечение проводится только пациентам с уже имеющимися осложнениями заболевания (острая и хроническая задержка мочеиспускания, камни мочевого пузыря), а также по поводу резистентных к консервативной терапии симптомов нижних мочевых путей. Ведущее место в терапии пациентов с

ДГПЖ занимает консервативная терапия.

В консервативной терапии ДГПЖ традиционно используются два основных класса препаратов – альфа-адреноблокаторы (доксазозин, альфузозин, теразозин, тамсулозин и силодозин) и ингибиторы 5-альфа-редуктазы (финастерид, дутастерид). Растительные экстракты, согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, не являются препаратами с четко доказанным терапевтическим эффектом и поэтому не могут использоваться в качестве рекомендованных препаратов для терапии ДГПЖ.

В двух длительных рандомизированных плацебо-контролируемых

исследованиях (MTOPS – Medical Therapy of Prostatic Symptoms, COMBAT – Combination Of Avodart And Tamsulosin) была продемонстрирована эффективность длительного приема ингибиторов 5-альфа-редуктазы для профилактики прогрессирования заболевания [2, 3]. В исследовании MTOPS было показано, что длительный прием финастерида статистически достоверно снижает риск прогрессии заболевания (повышение суммы баллов более чем на 4 балла по Международной шкале оценки простатических симптомов (International Prostate Symptom Score, IPSS)) на 30% по сравнению с плацебо и снижает



объем предстательной железы на 19% по сравнению с увеличением на 24% в группе плацебо [2]. Была также доказана целесообразность длительного приема препарата для профилактики развития острой задержки мочеиспускания и при необходимости хирургического лечения. Кроме того, для врачей-урологов, работающих в стационаре, важен такой терапевтический эффект финастерида, как снижение кровотока в предстательной железе и уменьшение риска кровотечения во время трансуретральной резекции предстательной железы. Учитывая накопленные данные по необходимости длительного применения ингибиторов 5-альфа-редуктазы в терапии ДГПЖ, нами было принято решение о проведении собственного исследования с целью изучения эффективности и безопасности длительного приема препарата финастерид (Пенестер, «Зентива») у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, находившихся на лечении в нашем стационаре.

Материалы и методы

С января 2010 г. по декабрь 2011 г. на базе поликлиники и стационара Городской клинической урологической больницы №47 (в настоящее время Городская клиническая больница №57) было проведено обследование, лечение и последующее динамическое наблюдение 1256 пациентов с диагнозом «доброкачественная гиперплазия предстательной железы». Возраст пациентов варьировал от 52 до 78 лет. Показатели

простатспецифического антигена (ПСА) составляли 2,2–9,3 нг/мл. Показаниями для проведения биопсии простаты у пациентов с нормальными показателями ПСА являлись изменения при пальцевом ректальном или ультразвуковом исследовании. Объем предстательной железы был в пределах 52–176 см³.

При биопсии предстательной железы у 78 пациентов был выявлен рак предстательной железы. Еще 142 пациентам было проведено оперативное лечение по поводу осложнений заболевания (камни мочевого пузыря, цистостома). Из оставшихся 1036 пациентов 126 больным в течение последующих 6 месяцев было проведено плановое оперативное лечение по поводу резистентных к консервативной терапии симптомов нарушенного мочеиспускания или по поводу большого (более 200 мл) количества остаточной мочи. Через 6 месяцев еще 29 пациентам потребовалось выполнение повторной биопсии предстательной железы. Оставшиеся пациенты (n=881) были распределены на получение консервативной терапии: альфа-адреноблокаторов, ингибиторов 5-альфа-редуктазы, фитотерапии или комбинированной терапии (табл. 1). В течение года наблюдения из данной группы 107 пациентам было проведено оперативное лечение. Для оценки эффективности проводимого консервативного лечения нами оценивались основные субъективные (IPSS, индекс качества жизни – Quality of life, QoL) и объективные показатели (объем простаты – V_{пр}, количества

остаточной мочи – V_{рес}, показатель ПСА) до и после проводимого лечения. Таким образом, из всей группы пациентов (n=1256) оперативному лечению (трансуретральная моно- или биполярная резекция предстательной железы) были подвергнуты 375 больных. В сроки от 1 до 6 месяцев перед операцией 180 больных принимали Пенестер 5 мг, остальные 195 пациентов подобного лечения не получали. Сроки предоперационной подготовки финастеридом (Пенестер, «Зентива») варьировали в зависимости от показаний для проведения оперативного лечения. Так, для пациентов с имеющимися цистостомическими дренажами или камнями мочевого пузыря они составляли 1 месяц, в случае необходимости планового оперативного лечения – варьировали от 3 до 6 месяцев. Для оценки эффективности предоперационной подготовки нами проводилась оценка основных интраоперационных параметров, а также частоты развития геморрагических осложнений.

Через 1 месяц после операции всем 375 пациентам было проведено контрольное обследование, при котором у 75 (20%) пациентов были выявлены резидуальные ткани переходной зоны. Для профилактики развития клинически значимого рецидива ДГПЖ 40 пациентам был назначен финастерид (Пенестер, «Зентива») на срок 6 месяцев, а 35 пациентов находились под динамическим наблюдением. Через 6 месяцев всем пациентам было проведено повторное контрольное обследование. В течение всего времени исследования

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от вида проводимого лечения

Терапия	Количество пациентов, n (%)
Альфа-адреноблокаторы	345 (38%)
Ингибиторы 5-альфа-редуктазы	244 (28%)
Фитотерапия или динамическое наблюдение	131 (15%)
Комбинирования терапия	161 (19%)
Всего	881 (100%)



Таблица 2. Результаты консервативной терапии ДГПЖ: до лечения и контрольное обследование через год (динамика изменения показателей, %)

Терапия	IPSS, балл		QoL, балл		V _{пр} , см ³		V _{рес} , мл		ПСА, нг/мл	
	До лечения	Через год	До лечения	Через год	До лечения	Через год	До лечения	Через год	До лечения	Через год
Альфа-адреноблокаторы	16,4	13,1 (-20%)	3,2	2,5 (-21%)	56	66 (18%)	67	41 (-39%)	2,8	2,8 (0%)
Ингибиторы 5-альфа-редуктазы	12,1	10,5 (-13%)	3,2	2,5 (-21%)	87	62 (-28%)	62	50 (-19%)	4,6	2,5 (-47%)
Фитотерапия или динамическое наблюдение	11,9	13,4 (13%)	2,9	3 (4%)	54	64 (19%)	31	45 (45%)	2,6	3,6 (38%)
Комбинирования терапия	19,8	12,1 (-39%)	3,4	2,4 (-29%)	78	58 (-25%)	89	42 (-52%)	4,5	2,5 (-44%)

IPSS – Международная шкала оценки простатических симптомов; QoL – индекс качества жизни; V_{пр} – объем простаты; V_{рес} – количество остаточной мочи; ПСА – простатспецифический антиген.

Таблица 3. Распределение пациентов, прооперированных в течение года (n=107)

Терапия	Количество пациентов / Общее количество пациентов в группе (%)
Альфа-адреноблокаторы	24/345 (7%)
Ингибиторы 5-альфа-редуктазы	22/244 (9%)
Фитотерапия или динамическое наблюдение	42/131 (32%)*
Комбинирования терапия	19/161 (12%)
Всего	107/881 (12%)

* p<0,05.

проводилась регистрация нежелательных явлений, связанных с приемом препарата Пенестер.

Полученные результаты нами были занесены в программу Statistica 6.0 и подвергнуты стандартной статистической обработке, достоверность межгрупповых различий оценивалась с помощью критерия Стьюдента, достоверными признавались отличия при p<0,05.

Результаты

Для удобства клинической интерпретации полученных результатов мы разделили наше исследование на несколько частей.

В первой части исследования была произведена оценка сравнительных возможностей консервативной терапии пациентов с ДГПЖ. В таблице 2 приведены данные о динамике клинико-лабораторных показателей в группе консервативной терапии (n=881). Как уже отме-

чалось выше, в течение года исследования из данной группы выбыло 107 пациентов. Распределение этих больных по группам лечения представлено в таблице 3.

Во второй части исследования была произведена оценка влияния предоперационной терапии препаратом Пенестер на частоту развития геморрагических осложнений во время и после трансуретральной резекции простаты. В таблице 4 приведены основные предоперационные данные двух групп пациентов. В первую группу вошли 180 пациентов, принимавших 5 мг финастерида (Пенестер, «Зентива») до операции, в контрольную группу было отобрано 195 пациентов, прооперированных без предварительного приема препарата. Финастерид на дооперационном этапе назначался при наличии ДГПЖ больших размеров с целью их уменьшения. В даль-

нейшем нами проведена оценка основных параметров интра- и послеоперационного периода у данной категории пациентов. Результаты приведены в таблице 5. Заключительная часть исследования включала в себя оценку эффективности приема финастерида для профилактики развития рецидива заболевания после операции. У 75 (20%) пациентов после операции был отмечен ложный рецидив (неудаленная ткань) ДГПЖ, 40 из них был назначен Пенестер в дозе 5 мг. Через 6 месяцев всем пациентам с ложным рецидивом ДГПЖ после проведенного оперативного лечения было проведено контрольное обследование (табл. 6).

Нами не было отмечено случаев отмены препарата в связи с развитием нежелательных явлений, которые можно было бы связать с приемом финастерида 5 мг/сут. (Пенестер, «Зентива»).

Таблица 4. Предоперационные данные пациентов с ДГПЖ (n=375)

Показатель	Финастерид 5 мг/сут. (n=180)	Без терапии (n=195)
Возраст, лет	74	73
$V_{пр}$, см ³	112	115
ПСА, нг/мл	2,42	2,37
IPSS, балл*	24,3	24,8
QoL, балл	5,0	5,0
Q_{max} , мл/с*	7,6	7,5
V_{res} , мл*	189	173

* Определялось только у пациентов без дренажей и камней мочевого пузыря.

$V_{пр}$ – объем простаты; ПСА – простатспецифический антиген; IPSS – Международная шкала оценки простатических симптомов; QoL – индекс качества жизни; Q_{max} – максимальная скорость мочеиспускания; V_{res} – количество остаточной мочи.

Таблица 5. Основные параметры интра- и послеоперационного периода

Показатель	Финастерид 5 мг/сут. (n=180)	Без терапии (n=195)
Время операции, мин.	69	85
Количество резецированной ткани, г	93	84
Объем ирригационной жидкости, л	17,7	20,3*
Интраоперационная кровопотеря, мл	92,5	140*
Натяжение катетера, ч.	10	19*
Промывная система, ч.	25	35*
Послеоперационный койко-день	4,5	5,5*
«ТУР-синдром» – лабораторные признаки (гипергликемия, гипонатриемия)	0	4
Послеоперационная тампонада мочевого пузыря	4	21*
Гемотранфузия	2	38*
Экстренная операция по поводу раннего послеоперационного кровотечения	6	17*

* $p < 0,05$ (при $n < 30$ использовался точный критерий Фишера).

Таблица 6. Результаты послеоперационного обследования пациентов с выявленным «рецидивом» заболевания через 1 и 6 месяцев после трансуретральной резекции предстательной железы

Показатель	Финастерид 5 мг/сут. (n=40)		Динамическое наблюдение (n=35)	
	Через 1 месяц	Через 6 месяцев	Через 1 месяц	Через 6 месяцев
$V_{пр}$, см ³	46	36	52	52
$V_{переходной\ зоны}$, см ³	12	12	16	22*
IPSS, балл	8	7	8	8
QoL, балл	3	2	3	2
ПСА, нг/мл	1,2	1,2	1,3	1,3
Q_{max} , мл/с	26	22	25	23
Половая жизнь	Не определялся	32/40 (80%)	Не определялся	27/35 (77%)

* $p < 0,05$ по сравнению с группой пациентов, получавших финастерид 6 месяцев.

$V_{пр}$ – объем простаты; IPSS – Международная шкала оценки простатических симптомов; QoL – индекс качества жизни; ПСА – простатспецифический антиген; Q_{max} – максимальная скорость мочеиспускания.



Обсуждение результатов

Консервативная терапия занимает ведущее место в лечении пациентов с ДГПЖ [4]. Традиционно для проведения консервативной терапии использовались три класса препаратов: альфа-адреноблокаторы, ингибиторы 5-альфа-редуктазы, фитопрепараты. Учитывая многогранность клинической картины заболевания, в последнее время для коррекции отдельных симптомов с успехом используются ингибиторы 5-фосфодиэстеразы (эректильная дисфункция), М-холиноблокаторы (гиперактивность детрузора), бета-3-адреномиметики (гиперактивность детрузора). Подавляющее количество исследований и стандартов по ведению пациентов свидетельствует о необходимости комбинированной терапии. Это связано с тем, что ДГПЖ является прогрессирующим заболеванием и при отсутствии патогенетического лечения симптоматическая терапия приводит лишь к отсрочке оперативного лечения, а также способствует увеличению числа пациентов с ДГПЖ больших размеров и выраженными интеркуррентными заболеваниями [5]. Финастерид (Пенестер, «Зентива») является одним из наиболее широко применяемых и изученных препаратов для патогенетической терапии ДГПЖ. По химическому строению финастерид относится к 4-азастероидам и является мощным конкурентным ингибитором 5-альфа-редуктазы, преимущественно типа 2. Препарат блокирует превращение тестостерона в более активный андроген – 5-альфа-дигидротестостерон (ДГТ) – на уровне предстательной железы. При длительной терапии финастеридом (Пенестер, «Зентива») уменьшается объем предстательной железы, уровень ДГТ сыворотки крови снижается на 70–75%, а показатель ПСА – примерно на 50%.

Установлен механизм воздействия финастерида на патогенез ДГПЖ через факторы роста. Определено специфическое влияние препарата на сигнальную систему TGF β (transforming growth factor –

beta – трансформирующий росто-вой фактор бета), которая оказывает ингибирующее действие на пролиферацию ткани предстательной железы, приводит к железистой атрофии и стимулирует процесс клеточной смерти (апоптоз). Кроме того, происходит достоверное снижение (преимущественно в периуретральной зоне) внутрипростатических уровней ДГТ и EGF (epidermal growth factor – эпидермальный фактор роста) и уменьшение присутствия bFGF (basic fibroblast growth factor – основной фактор роста фибробластов) в строме предстательной железы больных ДГПЖ [5].

В первой части исследования проводилась оценка эффективности применения Пенестера в консервативной терапии пациентов с ДГПЖ. Была выявлена хорошая переносимость препарата, не было отмечено случаев выхода из исследования в связи с его непереносимостью.

Анализ результатов консервативной терапии ДГПЖ в зависимости от вида проводимого лечения (табл. 1) свидетельствует о высокой эффективности комбинированной терапии. Именно постоянное применение ингибиторов 5-альфа-редуктазы и альфа-адреноблокаторов позволяет достичь максимального клинического эффекта, по данным, как субъективных показателей, так и контрольных клинико-лабораторных обследований. После курса комбинированной терапии показатель IPSS снизился на 39%, показатель качества жизни улучшился на 29%. Объем простаты уменьшился на 25%, показатель остаточной мочи снизился вдвое, а показатель ПСА – на 44% (табл. 2).

Монотерапия ингибиторами 5-альфа-редуктазы позволяет достичь статистически неотличимых результатов, за исключением показателей IPSS и количества остаточной мочи. На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что монотерапия ингибиторами 5-альфа-редуктазы показана пациентам с изначально невысокими показателями IPSS

и небольшим количеством остаточной мочи. Максимальный эффект от монотерапии ингибиторами 5-альфа-редуктазы следует ожидать у пациентов с большими размерами ДГПЖ и соответствующими им показателями ПСА. При наличии расстройств мочеиспускания и остаточной мочи пациенту следует рекомендовать комбинированную терапию ингибиторами 5-альфа-редуктазы и 5-альфа-адреноблокаторами.

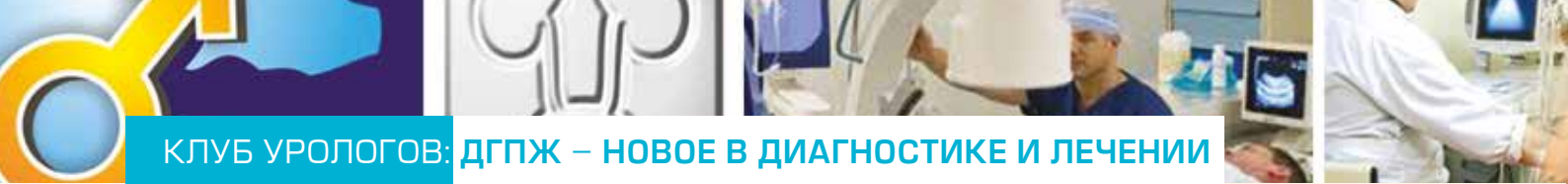
Использование финастерида (Пенестера) в течение 6 месяцев после проведенной трансуретральной резекции предстательной железы у пациентов с наличием ложного рецидива позволяет снизить риск прогрессирования заболевания и избежать повторного хирургического лечения.

Фитотерапия или динамическое наблюдение не могут рассматриваться в настоящее время в качестве альтернативы традиционным методам консервативного лечения ДГПЖ. Более того, результаты контрольного обследования данной группы больных, а также высокий (32%) процент перехода к оперативному лечению свидетельствуют о том, что ДГПЖ является прогрессирующим заболеванием, требующим активного лечения. Динамическое наблюдение или фитотерапия не могут гарантировать пациентам сохранения достаточного качества жизни и предотвратить развитие осложнений заболевания.

В процессе терапии нами не было отмечено новых случаев возникновения эректильной дисфункции и снижения либидо.

Вторая часть нашего исследования была посвящена изучению эффективности применения ингибиторов 5-альфа-редуктазы для подготовки пациентов к трансуретральной резекции простаты больших размеров.

Серией морфологических исследований было продемонстрировано, что финастерид приводит к атрофическим процессам в железистой и стромальной тканях предстательной железы, причем



в первом случае изменения обнаруживаются уже через 3, а во втором – через 6 месяцев лечения [6]. По данным литературы, терапия финастеридом примерно на 50% уменьшает долю эпителиальной ткани в предстательной железе и эпителиально-стромальное соотношение, преимущественно в транзитной зоне [7].

Обе группы пациентов (табл. 4), которым проводилось оперативное лечение, были сопоставимы по возрастным характеристикам и результатам клинко-лабораторного обследования. Это позволило нам корректно провести сравнительный анализ результатов лечения.

Применение финастерида перед операцией позволило статистически достоверно снизить показатели интраоперационной кровопотери (92 мл против 140 мл). В результате при статистически недостоверном различии в массе резецированной ткани и времени операции снизился объем ирригационной жидкости, необходимый для выполнения пособия, сократились сроки функционирования промывной системы, уменьшились сроки дренирования мочевого пузыря уретральным катетером, что привело к сокращению пребывания пациентов в стационаре (табл. 5).

Нами были выявлены и определены основные преимущества выполнения трансуретральной резекции на фоне предварительного приема финастерида. При проведении инструмента отсутствовала контактная кровоточивость, что позволило избежать травмы нижних мочевых путей и произвести адекватный осмотр мочевого пузыря. При выполнении собственно резекции тканей сохранялась хорошая эндоскопическая видимость, ткани меньше кровоточили из-за отсутствия диффузной кровоточивости, были четко видны артериальные сосуды, требовавшие немедленной коагуляции. Благодаря хорошей визуализации удавалось поддерживать высокую скорость удаления тканей, с ми-

нимальным риском повреждения устьев мочеточников, наружного сфинктера и перфорации простаты. На этапе окончательного гемостаза время, затрачиваемое на коагуляцию, было значительно меньше, чем при выполнении операции без предварительной терапии финастеридом.

Выраженные интеркуррентные заболевания у пациентов, прием аспирина в качестве антиагреганта после кардиохирургических вмешательств в сочетании с большими размерами ДГПЖ обуславливают актуальность проблемы профилактики развития геморрагических осложнений после трансуретральной резекции простаты [8, 9]. Применение финастерида 5 мг перед трансуретральной резекцией предстательной железы позволяет снизить уровень послеоперационных геморрагических осложнений. Так, частота послеоперационных кровотечений, частота гемотрансфузии и частота повторных операций по поводу тампонады мочевого пузыря были статистически достоверно выше в группе пациентов, не получавших предоперационную терапию финастеридом.

В случае наличия абсолютных показаний для оперативного лечения (цистостомический дренаж, камни мочевого пузыря) срок предоперационной терапии составлял 1 месяц, в данной группе пациентов были также определены вышеуказанные изменения. Однако максимальный эффект финастерида был отмечен в группе пациентов с резистентными к консервативной терапии симптомами нижних мочевых путей, у которых плановое оперативное вмешательство проводилось в сроки 3–6 месяцев от момента начала терапии. Применение финастерида перед операцией позволило нам значительно расширить показания к трансуретральной резекции при ДГПЖ больших размеров. Заключение представляет собой проспективное и на данный момент продолжающееся исследование, направленное на изучение эффек-

тивности длительности терапии финастеридом в отдаленном послеоперационном периоде после трансуретральной резекции предстательной железы. Планируется изучение терапевтических возможностей препарата и при отсутствии ложного рецидива после операции в качестве профилактики развития истинного рецидива в отдаленном послеоперационном периоде.

К настоящему моменту у нас имеются данные о промежуточном контрольном обследовании (6 месяцев) пациентов с ложным рецидивом (неудаленная часть) ДГПЖ. В результате первого промежуточного контрольного обследования нами не было отмечено какого-либо влияния препарата на клиническую картину заболевания, пациенты в обеих группах отмечали одинаковую симптоматику по шкале IPSS, равнозначное качество жизни, у них определялись сходные показатели уродинамики и отсутствие остаточной мочи. Однако уже к 6-му месяцу у пациентов, получавших терапию финастеридом, отмечалось более выраженное уменьшение размера всей предстательной железы при сохранении тех же объемов не полностью удаленных участков гиперплазии (табл. 6). В контрольной группе наблюдалась другая тенденция. Размер самой предстательной железы оставался неизменным при увеличении объема переходной зоны с 16 до 22 см³. При этом межгрупповые различия с первой группой стали статистически достоверными (12 против 22 см³). Полученные данные пока не имеют клинического значения. Однако, по нашему мнению, выявленные изменения через определенный временной промежуток могут повлиять на клиническую картину заболевания и стать причиной повторной медикаментозной терапии или хирургического лечения по поводу рецидива ДГПЖ.

Одним из возможных обоснований для применения финастерида в послеоперационном периоде является его возможность блокировать выработку фактора роста сосудов (Vascular endothelial



growth factor, VEGF) в тканях предстательной железы, таким образом, отсутствует возможность дальнейшей пролиферации неудаленных тканей [10, 11].

Данное терапевтическое действие финастерида требует дальнейшего изучения. Нами планируется продолжить исследование, направленное на изучение сроков послеоперационной терапии финастеридом, возможности применения препарата как у пациентов с наличием резидуальных тканей, так и без рецидива для профилактики развития истинного рецидива заболевания.

Заключение

Финастерид применяется для лечения пациентов с ДГПЖ более двух десятков лет. За это время накоплен значительный материал по эффективности и безопасности длительного применения препарата.

В проведенном исследовании показана эффективность длительной монотерапии финастеридом у пациентов с незначительно вы-

раженными расстройствами мочеиспускания, наличием узлов гиперплазии больших и средних размеров (более 30 см³) и уровнем ПСА выше 1,5 нг/мл. В случае наличия симптомов нижних мочевых путей максимально возможный терапевтический эффект позволяет достичь длительная комбинированная терапия ингибиторами 5-альфа-редуктазы и альфа-адреноблокаторами. Неиспользование ингибиторов 5-альфа-редуктазы в терапии пациентов с данным заболеванием приводит к его прогрессированию.

Терапия финастеридом в течение 3–6 месяцев перед плановой трансуретральной резекцией простаты позволяет снизить риск развития геморрагических осложнений, улучшить качество выполнения операции.

Терапия финастеридом в течение 3–6 месяцев перед плановой трансуретральной резекцией предстательной железы позволяет снизить риск развития геморрагических осложнений, улучшить качество выполнения операции.

Использование финастерида в течение 6 месяцев после проведенной трансуретральной резекции предстательной железы у пациентов с наличием ложного рецидива позволяет снизить риск прогрессирования заболевания и избежать повторного хирургического лечения. Для детального изучения применения препарата нами планируется проведение более длительных исследований. Неизученным остается использование финастерида в послеоперационном периоде у пациентов с отсутствием рецидива.

За более чем двадцатилетний период времени использования препарата в клинике нами не было отмечено случаев развития серьезных нежелательных явлений, которые бы послужили поводом для отмены препарата, а также существенного влияния препарата на эректильную функцию.

Таким образом, терапия ингибиторами 5-альфа-редуктазы является патогенетическим лечением ДГПЖ, а ее длительное проведение обоснованно с точки зрения контроля над заболеванием. ■

Список литературы

1. Oelke M., Bachmann A., Descazeaud A. et al. EAU Guidelines on the Treatment and Follow-up of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms Including Benign Prostatic Obstruction // Eur. Urol. 2013. Pii: S0302-2838(13)00228-5.
2. Fwu C.W., Eggers P.W., Kaplan S.A. et al. Long-term effects of doxazosin, finasteride, and combination therapy on quality of life in men with benign prostatic hyperplasia // J. Urol. 2013. Pii: S0022-5347(13)00097-9.
3. Roehrborn C.G., Wilson T.H., Black L.K. Quantifying the contribution of symptom improvement to satisfaction of men with moderate to severe benign prostatic hyperplasia: 4-year data from the CombAT trial // J. Urol. 2012. Vol. 187. №5. P. 1732–1738.
4. Kaplan S.A., Chung D.E., Lee R.K. et al. A 5-year retrospective analysis of 5 α -reductase inhibitors in men with benign prostatic hyperplasia: finasteride has comparable urinary symptom efficacy and prostate volume reduction, but less sexual side effects and breast complications than dutasteride // Int. J. Clin. Pract. 2012. Vol. 66. №11. P. 1052–1055.
5. Tacklind J., Fink H.A., Macdonald R. et al. Finasteride for benign prostatic hyperplasia // Cochrane Database Syst. Rev. 2010. Vol. 6. №10. CD006015.
6. Zong H.T., Peng X.X., Yang C.C. et al. A systematic review of the effects and mechanisms of preoperative 5 α -reductase inhibitors on intraoperative haemorrhage during surgery for benign prostatic hyperplasia // Asian. J. Androl. 2011. Vol. 13. №6. P. 812–818.
7. Lekas A.G., Lazaris A.C., Chrisofos M. et al. Finasteride effects on hypoxia and angiogenetic markers in benign prostatic hyperplasia // Urology. 2006. Vol. 68. № 2. P. 436–441.
8. Мартов А.Г., Лопаткин Н.А. Руководство по трансуретральной эндоскопической электрохирургии аденомы простаты. М.: Триада Х, 1997. 144 с.
9. Мартов А.Г., Меринов Д.С., Корниенко С.И. и др. Послеоперационные урологические осложнения трансуретральных операций на предстательной железе // Урология. 2006. №2. С. 25–32.
10. Pastore A.L., Mariani S., Barrese F. Transurethral resection of prostate and the role of pharmacological treatment with dutasteride in decreasing surgical blood loss // J. Endourol. 2013. Vol. 27. №1. P. 68–70.
11. Nickel J.C., Gilling P., Tammela T.L. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS) // BJU Int. 2011. Vol. 108. №3. P. 388–394.

Впервые опубликовано в журнале «Эффективная фармакотерапия», 26/2013, стр. 18–24.

Пенестер

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 09.02.2012 г. №102

Торговое название

Пенестер

Международное непатентованное название

Финастерид

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество – финастерид 5 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, повидон 30, натрия крахмала гликолат (тип А), натрия докунат, магния стеарат.

оболочка: гипромеллоза 2910/5, макрогол 6000, тальк, титана диоксид E171, эмульсия симетикона SE 4, железа (III) оксид желтый E172.

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, диаметром 7,1 мм.

Фармакотерапевтическая группа

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

Код АТС G04CB01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

После перорального приема биодоступность финастерида составляет примерно 80% в соотношении с внутривенным введением и не зависит от приема пищи. Максимальная плазменная концентрация достигается через два часа после приема и всасывание завершается через 6–8 часов. Связывание с белками плазмы составляет примерно 93%. Плазменный клиренс составляет примерно 165 мл/мин. и объем распределения – примерно 76 литров.

После перорального приема 14С-финастерида у мужчин 39% дозы выводится в виде метаболитов с мочой, 57% общей дозы выводится с калом.

У пожилых пациентов выведение финастерида несколько снижено. Период полувыведения увеличивается до 8 часов у 70-летних мужчин по сравнению со средним периодом полувыведения 6 часов у 18–60 летних мужчин.

Период полувыведения 6 часов, однако, с возрастом (у пациентов старше 70 лет) увеличивается и может составлять до 8 часов.

У пациентов с хроническим почечным повреждением и клиренсом креатинина 9–55 мл/мин. состояние после приема одной дозы 14С-финастерида не отличалось от состояния здоровых. Связывание с белками не отличается от такового пациентов с поражением почек. Экскретируемая в норме с мочой часть метаболитов выводилась с калом. Выведение метаболитов с калом пропорционально увеличивается при снижении выведения с мочой. У пациентов с почечной недостаточностью, не находящихся на диализе, изменение дозы не требуется.

Финастерид проходит через гематоэнцефалический барьер. Небольшие количества финастерида обнаружены в эякуляте пациентов, получающих препарат.

Фармакодинамика

Пенестер – это конкурентный ингибитор человеческой 5-альфа-редуктазы II типа, медленно формирующий стабильный ферментный комплекс с ней. Возвращается из такого состояния очень медленно ($t_{1/2} = 30$ дней). Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) возникает у большинства мужчин старше 50 лет и ее частота увеличивается с возрастом. В исследованиях показано, что гиперплазия предстательной железы в три раза увеличивает риск острой задержки мочи и необходимости хирургического вмешательства. У мужчин с гиперплазией предстательной железы в три раза выше вероятность умеренных до тяжелых симптомов со стороны мочевой системы и снижение оттока мочи по сравнению с мужчинами с маленькой предстательной железой. Гипертрофия предстательных желез и последующая ДГПЖ зависит от активного андрогена, дигидротестостерона (ДГТ). Тестостерон, продуцируемый яичками и надпочечниками, быстро трансформируется в ДГТ 5-альфа-редуктазой II типа, особенно в предстательной железе, печени и коже. Фермент чаще всего связывается с ядрами клеток этих тканей.

У пациентов с ДГПЖ Пенестер, принимаемый в течение 4 лет в дозе 5 мг/сутки приводит к снижению концентрации ДГТ в кровотоке примерно на 70%, что сопровождается умеренным снижением размеров предстательной железы примерно на 20%, более того, снижается простат-специфический антиген (ПСА) примерно на 50%, что соответствует уменьшению роста эпителиальных клеток. Подавление концентраций ДГТ и регрессия гиперплазии предстательной железы сохраняются в течение 4 лет согласно исследованиям. В этих исследованиях концентрации циркулирующего тестостерона повышались примерно на 10–20%. Однако, эти уровни оставались в пределах физиологической нормы.

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 уровня 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 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 контурную 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.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше +25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Зентива к.с., Прага, Чешская Республика

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

Зентива к.с., Прага, Чешская Республика

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

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»

050016 г. Алматы, ул. Кунаева 21Б

телефон: 8-727-244-50-96

факс: 8-727-258-25-96

e-mail:quality.info@sanofi.com

SANOFI 

Задержанная эякуляция – редкий диагноз



Виноградов И.В.¹, Коршунов М.Н.¹, Коршунова Е.С.²

¹ Кафедра клинической андрологии РУДН, г. Москва

² ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр ДЗМ, г. Москва

Задержанная или подавленная эякуляция (ЗЭ) является одной из наименее изученных форм сексуальной дисфункции у мужчин. ЗЭ имеет относительно низкую распространенность (<3%). ЗЭ является одним из типов нарушения эякуляции и относится к подвиду расстройства оргазма у мужчин. Патология вызывает депрессию, тревогу, потерю сексуальной уверенности. Нарушение эякуляции может быть пожизненной (первичная) и приобретенной (вторичная) проблемой. В некоторых случаях, соматические проблемы могут вызывать расстройства эякуляции. Нарушение симпатической или соматической иннервации являются потенциальными факторами, влияющими на процессы эякуляции и оргазма. В норме эякуляция и оргазм происходят одновременно. Однако, в соответствии с современными представлениями о нейрофизиологических механизмах данных процессов, термины расстройства эякуляции и оргазма не являются тождественными. Эякуляторный рефлекс включает сенсорные рецепторы и области, афферентные проводящие пути, церебральный сенсорный и моторный центры, спинномозговые моторные центры и эфферентные пути. Нейрохимический рефлекс включает в себя сложное взаимодействие между центральными серотонинергическими и дофаминергическими нейронами. Холинергическая, адренергические и окситоцинергическая системы имеют второстепенную роль. Дофамин и серотонин являются доминантными нейромедиаторами.

В настоящее время нет эффективных и безопасных препаратов для ускорения времени эякуляции. Наиболее эффективными методами коррекции пожизненной ЗЭ являются психо- и секс-терапия. Лучшим способом лечения мужчин с первичной ЗЭ является информирование о факторах, которые могут замедлять семяизвержение, и инстинктивное путем психоконсультации. Благотворный эффект терапии зависит от тяжести ЗЭ и восприимчивости пациента к терапии. Психотерапия может быть эффективной у некоторых групп пациентов, особенно при неэффективности и небезопасности медикаментозной терапии. Тем не менее, психологический подход для решения этой проблемы довольно часто вызывает разочарование. Дальнейшее исследование нейрофизиологических аспектов эякуляции является важ-

ным для понимания патологических механизмов ЗЭ и создания новых путей в решении данной проблемы.

Задержанная эякуляция (ЗЭ) – форма сексуальных нарушений, характеризующаяся постоянными или периодическими задержками, или отсутствием эякуляции и оргазма на фоне нормальной фазы полового возбуждения и сохранной эрекции [1]. Всемирная организация здравоохранения расширила это определение, дополнив вышеуказанные симптомы расстройствами психоэмоционального характера (тревога, депрессия и т.п.) [2].

Ретардатная (задержанная) эякуляция является одной из наименее изученных форм сексуальной дисфункции и относится к расстройствам оргазма у мужчин. С начала развития сексуальной медицины ЗЭ рассматривалась как редко выявляемая патология в клинической

практике. По данным мировых исследований распространенность ЗЭ составляет не более 3-х процентов [3, 4]. Так, Masters W. и Johnson V. сообщают о 17 случаях в своей практике [5]. Kaplan H. зафиксировал около 50 наблюдений, Arfelbaum B. описал 34 пациента с ЗЭ. Отмечено, что частота развития данного патологического состояния прямо пропорциональна возрасту мужчины [6, 7].

К сожалению, нет четких критериев, определяющих ЗЭ. Учитывая, что большинство сексуально активных мужчин способны к эякуляции в среднем через 4–10 минут после интродюкции, можно предположить, что у мужчин с задержкой семяизвержения этот период растягивается до 25 и более минут. Диагноз правомерен во всех случаях, когда пациент жалуется на слишком затянутые половые акты, вызываю-

щие чувства истощения, раздражения, нередко приводящие к отказу от сексуальной жизни. Эта аномалия приводит к резкому снижению качества половой жизни мужчины, неизбежно вызывая формирование комплексов, ощущение собственной неполноценности. Следствием являются утрата доверия и ухудшение взаимоотношений между партнерами. Кроме того, женщина часто становится заложницей проблемы, так как задержанный оргазм у партнера или отсутствие его в принципе нередко ассоциируется с дефицитом симпатии к партнерше или ее асексуальностью. В ряде случаев ЗЭ приводит к неспособности пары зачать ребенка и семейным разрывам. Такое состояние проблемы делает ее актуальной и требует понимания этиологических и патофизиологических механизмов нарушения эякуляции.

Этиология предполагает органические (биогенные) и психогенные механизмы развития ЗЭ. Органические причины можно разделить на неврологические, анатомические (в т.ч. аномалии развития). В ряде случаев, ЗЭ может входить в клиническую картину соматических заболеваний или же быть следствием побочных эффектов медикаментов.

Неврологическими причинами являются: повреждения спинного мозга, рассеянный склероз, декомпенсированный сахарный диабет, радикальная простатэктомия, симпатэктомия, парааортальная лимфаденэктомия [8, 9].

Анатомические изменения, вызывающие ЗЭ, могут возникнуть после ТУР предстательной железы или инцизии шейки мочевого пузыря.

К типичным органическим факторам относятся аномалии развития половой системы: киста Мюллера протока, аномалия Вольфова протока с компрессией *vas deferens*, синдром Prune belly.

Заболевания щитовидной железы (гипотиреоз и гипогонадизм) также могут вызвать ЗЭ. К инфекционным причинам относят уретрит, мочеполовой туберкулез, шистозомоз.

Широкий спектр препаратов, таких как альфа-метилдофа, ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, нейролептики, альфа-симпатолитики, тиазидные диуретики, а также злоупотребление алкоголем, могут привести к ухудшению эякуляции, оказывая влияние на центральную и периферическую системы регуляции.

Характерной особенностью ЗЭ является корреляция с возрастом и, в ряде случаев, ассоциация с симптомами нарушения функции нижних мочевых путей. Снижение пенильной чувствительности на фоне старения и андроген-дефицита также могут стать причиной ретардации семяизвержения [10–12].

Надо отметить, что значительная часть мужчин с ЗЭ не имеют явных признаков органической патологии.

Согласно классической психологической точки зрения, пожизненная ЗЭ может быть связана с фобическими состояниями, тревогой, враждебностью и сложными взаимоотношениями с противоположным полом. W. Masters и V. Johnson предположили, что в некоторых случаях ЗЭ является следствием особенностей вероисповедания и ортодоксальными взглядами на сексуальные отношения [5].

Причины психологически индуцированных вторичных ЗЭ, как правило, связаны с провоцирующей эмоциональной травмой (измена партнера) или отсутствием адекватной сексуальной мотивации (неприемлемая техника секса или нарушение восприятия интимной стимуляции) [13, 14].

Waldinger M. et al. сформулировали динамическую нейробиологическую теорию возникновения нарушений эякуляции. Исследователи предполагают, что пожизненная ЗЭ, равно, как и раннее семяизвержение, считаются, в первую очередь, нейробиологическим вариантом половой конституции и нормальной изменчивости мужчины, что в ряде случаев может вторично привести к невротическим расстройствам [15, 16].

Однако психологическое обоснование ЗЭ может иметь место в некоторых отдельных случаях. На сегодняшний день нет данных широкомасштабных контролируемых исследований, поддерживающих обобщения различных гипотез развития ЗЭ.

По мнению Riley A. и Williams W., термины расстройства эякуляции и оргазма не являются тождественными в соответствии с современными представлениями о нейрофизиологических механизмах данных процессов [17, 18].

В норме семяизвержение и оргазм обычно происходят одновременно. И та, и другая функция контролируется парасимпатической, симпатической и соматической нервной системой. Рефлекторная дуга акта эякуляции включает в себя чувствительные рецепторные области, афферентные проводящие пути, церебральные сенсорные регионы (ядра гипоталамуса, кора), пути эфферентной иннервации, центры спинного мозга (симпатический – уровень Th10–L2, парасимпатический – S2–S4) и периферические сплетения. Нейрохимический рефлекс представляет собой сложное взаимодействие центральных серотонин- и дофаминергических нейронов. Опосредованное участие в процессе принимают холинергическая, адренергическая, окситоцинергическая и ГАМК – нейромедиаторные системы.

Эякуляция состоит из трех этапов: эмиссия, выброс спермы и оргазм. Эмиссия обусловлена сокращениями семенных пузырьков и предстательной железы с изгнанием спермы и семенной жидкости в задний отдел мочеиспускательного канала, что контролируется симпатическим центром. В свою очередь, проксимальная уретра является мощной рефлексогенной зоной. Раздражение этой области активирует парасимпатическую нервную систему. Выброс осуществляется пульсирующими сокращениями бульбокавернозных мышц и мышц тазового дна, сопровождающимися расслаблением наружного сфинктера уретры. Нервные волокна, контроли-

рующие второй этап эякуляции, относятся как к парасимпатической, так и соматической нервной системе. Параллельно симпатический спинальный рефлекс обеспечивает закрытие шейки мочевого пузыря, что предотвращает заброс спермы в мочевой пузырь [19].

Оргазм же является результатом нейромедиаторных процессов в головном мозге в ответ на сенсорные сигналы, поступающие по срамному нерву. Импульсация опосредована повышением давления задней уретры, активацией рецепторов семенного бугорка и сокращениями мышц мочеполовой диафрагмы.

В контроле над эякуляцией участвуют многие медиаторы: дофамин, норэпинефрин, серотонин, ацетилхолин, окситоцин и оксид азота [20]. Результаты исследований, проведенных с целью изучения роли центральной нервной системы в регуляции сексуальной функции, показали, что дофамин и серотонин являются доминантными нейромедиаторами. При этом дофамин способствует эякуляции, активируя D2-рецепторы [21, 22].

Серотонинергические нейроны широко распространены в головном и спинном мозге и преимущественно располагаются в стволе мозга: ядрах шва и ретикулярной формации. В настоящее время известно несколько видов рецепторов серотонина – 5-гидрокситриптамина (5 – HT): 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, HT_{2CB} и др. [23]. Стимуляция 5-HT_{2C} рецепторов приводит к задержке эякуляции у самцов крыс, в то время как активация постсинаптических 5-HT_{1A} Rс инициирует семяизвержение [24]. Это позволяет предположить, что у мужчин с ЗЭ может иметь место повышенная чувствительность рецепторов 5-HT_{2C} или гипосенситивность рецепторов 5-HT_{1A} [25, 26].

Georgiadis J. и Holstege G. в 2004 г. провели эксперимент, подчеркивающий роль центральной системы в регуляции акта семяизвержения. Группа состояла из здоровых мужчин-добровольцев, которым была поставлена задача достигнуть эякуляции во время проведения пози-

ционно-эмиссионной томографии головного мозга (ПЭТ). Оргазма достигла только половина наблюдаемых. Было отмечено, что успешная эякуляция привела к заметному увеличению регионального мозгового кровотока в мезодизэнцефальной переходной зоне и мозжечке. Сравнение результатов ПЭТ у наблюдаемых показало, что в отсутствии семяизвержения наблюдается наибольшая кортикальная активность. В левой височной области и передней зоне мозжечка, которые отвечают за чувства бдительности и страха, были зафиксированы максимальные показатели. На основании эксперимента был сделан вывод, что высокий уровень активности в передней височной доле может привести к ЗЭ или анэякуляции. Несмотря на то что добровольцы не испытывали проблем с семяизвержением в повседневной жизни, это исследование предоставляет интересную информацию в понимании патогенеза ЗЭ, так как неудачные попытки в эксперименте могут имитировать реальные ситуации в сексуальной жизни [27–29].

По классификации ЗЭ может быть первичной (пожизненной) или носить вторичный характер (приобретенная). Оба типа в зависимости от частоты и условий возникновения подразделяются на перманентную (постоянную) и временную (ситуационную).

Первичная ЗЭ возникает с момента начала половой жизни, в то время как при вторичной, мужчина имеет в сексуальном анамнезе эпизоды среднестатистически нормального времени наступления семяизвержения. Отсроченная эякуляция (постоянная) может иметь место во всех случаях половых отношений, независимо от партнерши или быть ограничена определенными условиями. Ситуационная ЗЭ может иметь клинические особенности. Например, мужчина не способен эякулировать интравагинально, но при этом может добиться семяизвержения путем мастурбации. В других случаях, может быть сохранена способность к эякуляции во время секса с одной конкретной женщиной,

но попытки вступления в сексуальные отношения с другими партнерами оказываются неудачными. Иногда во время коитуса мужчине приходится использовать индивидуальные специфические методы стимуляции семяизвержения.

В отличие от первичной формы, мужчины с приобретенной ЗЭ чаще сохраняют способность достигнуть оргазма путем мастурбации. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что у данных индивидов высокая частота и своеобразный стиль мастурбации могут быть предикторами ЗЭ [30].

По аналогии с другими видами сексуальных дисфункций, мужчины с отсроченной эякуляцией имеют низкую частоту вступлений в половые связи, сексуальную неудовлетворенность, признаки депрессивных расстройств и фобии. Отличительной особенностью подобных пациентов является способность достигать и поддерживать эрекцию в течение длительного периода времени. Но, в отличие от сексуально здоровых мужчин, как правило, имеет место низкий уровень сексуального возбуждения [31, 32].

Обследование пациентов с ЗЭ начинается со сбора анамнеза с указанием на особенности сексуальной жизни, включая заполнение стандартных опросников. Далее проводится физикальный осмотр, инструментальные исследования, лабораторная диагностика с определением уровней гормонов крови.

Необходимо выяснить есть ли у пациента дети, и испытывает ли он проблемы с зачатием ребенка. Если мужчина испытывает трудности с эякуляцией, имеет небольшой объем спермы или отсутствие ее выделения, надо установить является проблема врожденной или приобретенной и исключить органическую природу. Важно понять, при каких условиях пациент способен к эякуляции. Например, во время сна (поллюции), с помощью мастурбации, мануальной или оральной стимуляции со стороны партнерши. Нередко выявляется связь с позицией во время коитуса. Также необходимо уточнить психоэмоци-

ональное состояние мужчины при половой близости, степень возбуждения, наличие сексуальной и личностной мотивации.

Немаловажную информацию дают вопросы о врожденных и приобретенных заболеваниях, травмах, стрессовых ситуациях. Необходимо исключить вероятные ятрогенные воздействия, такие как прием медикаментов, перенесенные операции, употребление алкоголя. Нередко проблема уходит корнями в социальные и религиозные взгляды, что необходимо выявить до начала лечения.

Для исключения ретроградной эякуляции проводится анализ посторгазменной мочи. Микроскопическое и культуральное исследование секрета предстательной железы позволяет выявить воспалительные процессы добавочных половых желез. Стандартом является ультразвуковое сканирование органов мошонки и половых желез. Дополнительные исследования включают электрофизиологическую оценку нейронных путей эякуляции: метод соматосенсорных и моторных вызванных потенциалов, тестирование сакральный рефлекторной дуги. Целесообразно направить больного на консультацию к неврологу, психиатру и, при необходимости, к эндокринологу.

Коррекция ЗЭ может включать образовательное консультирование, психосексуальную терапию, медикаментозное или интегрированное лечение в зависимости от этиологии.

Методом выбора в лечении психогенной отсроченной эякуляции является психотерапия. Медикаментозная терапия в данном случае недостаточно изучена и малоэффективна. Влияние секс-терапии зависит от тяжести ЗЭ и комплаентности больного к лечению.

Задачей является создание терапевтического альянса половых партнеров, учитывая индивидуальные особенности каждого из них. Необходимо снять с пациента и его партнерши клеймо «пожизненной проблемы», нормализовать климат личностных отношений, устранить

патологическую тревогу и страх ожидания неудачи. Мастурбация на фоне интенсивной сексуальной стимуляции может способствовать индукции семяизвержения и оргазма у данной категории больных. Хотя некоторые культуры и религии запрещают подобные приемы, временные отступления от шаблонов допустимы, когда преодоление бесплодия в браке является целью лечения [5, 33–35].

Сосудистые заболевания, нейропатии и послеоперационные осложнения, как правило, имеют необратимый характер. В данном случае пациенту необходимо рекомендовать альтернативные методы для достижения взаимного сексуального удовлетворения со своим партнером. Целью поведенческой терапии является создание благоприятной интимной атмосферы. При этом рекомендуется уделять больше внимания совместному времяпровождению, свести к минимуму употребление алкоголя, заниматься сексом с предварительной пролонгированной сексуальной стимуляцией [36].

В случае применения больным препаратов, вызывающих ЗЭ, необходимо скорректировать дозу или отменить лекарство. При этом требуется соблюдать междисциплинарный подход с привлечением соответствующих специалистов [37].

При выявлении дефицита андрогенов назначается заместительная терапия с использованием препаратов тестостерона (сустанон 250, небидо, андрогель и др.).

К сожалению, фармакотерапия имеет ограниченное значение в лечении ЗЭ. Большинство лекарственных средств, которые были потенциально определены для коррекции ЗЭ, имеют низкую эффективность и обладают выраженными побочными эффектами. В некоторых случаях медикаменты могут лишь косвенно влиять на акт эякуляции. В других случаях, терапия была использована в качестве противодействия ятрогенным эффектам препаратов, вызывающих ретардацию эякуляции или анэякуляцию.

Альфа-1-адреномиметики –

имипрамин, эфедрин, псевдоэфедрин, мидокрин могут играть определенную роль в лечении ЗЭ, но вызывают значительные побочные эффекты: тахикардия, гипертензия, нервное возбуждение, тремор, нарушение сна, диспепсия. Это ограничивает их использование.

Антигистаминный препарат ципрогептадин, повышающий мозговой уровень серотонина, в ряде наблюдений индуцировал эякуляцию при ятрогенной задержке, вызванной приемом селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Однако его седативный эффект превышает ожидаемый терапевтический [38, 39].

Амантадин является агонистом дофаминергических рецепторов и обладает центральным и периферическим механизмом действия. В экспериментах на крысах сообщается о его стимулирующем влиянии на сексуальное поведение [40]. Некоторые авторы описывают положительный эффект при приеме амантадина (100 мг) за 5–6 часов перед половым актом [38, 41]. Другие фармакологические средства, такие как йохимбин, буспироном, апоморфин и окситоцин, в ряде наблюдений индуцировали семяизвержение. Но опыт их использования, в основном, носит экспериментальный и ограниченный характер. Отсутствие доказательной базы не позволяет рекомендовать вышеуказанные средства в лечении ЗЭ [42–44].

Методы физиотерапевтического воздействия, такие как вибро- и электростимуляция, а также специальная гимнастика, могут быть использованы как монолечение, так и входить в состав комбинированной терапии [45]. Пенильная вибростимуляция может иметь успех, однако отсутствуют данные о пролонгированном эффекте данного воздействия [46]. Трансректальная электростимуляция используется главным образом для получения эякулята у пациентов с нарушением функции тазовых органов. Данная процедура требует анестезиологического пособия ввиду своей болезненности, что ограничивает ее

использование в коррекции пожизненной ЗЭ [32, 47].

Мужчины репродуктивного возраста, которым предстоит оперативное вмешательство с риском развития дисэякуляции, должны быть информированы о возможном риске развития экскреторной формы бесплодия. В данном случае рекомендуется криоконсервация спермы с последующим возможным использованием во вспомогательных репродуктивных технологиях.

Заключение

Семяизвержение и оргазм – физиологические процессы, опосредованные индивидуальными нейробиологическими и нейроэндокринными механизмами. ЗЭ имеет низкую распространенность в клинической практике и известна, как сексуальная проблема, поддающаяся лечению с большим трудом. В настоящее время наиболее эффективным методом коррекции пожизненной ЗЭ является психо- и секс-терапия. Благотворный эффект психотера-

пии зависит от тяжести ЗЭ и восприимчивости пациента в каждом конкретном случае. На сегодняшний день для лечения ЗЭ не существует фармакологических препаратов с доказанной высокой эффективностью действия. Дальнейшее изучение нейрофизиологических аспектов эякуляции имеет первостепенное значение для понимания тонких механизмов патогенеза, отсроченного семяизвержения и формирования новых путей решения данной проблемы. ■

Список литературы

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition, text revision (DSM-IV-TR). // Washington, DC. American Psychiatric Association. 2000. P. 943.
2. McMahon C., Meston C. Disorders of orgasm in men and women, ejaculatory disorders in men. // Sexual medicine: sexual dysfunction in men and women. UK. Health Publications. 2004. P. 975.
3. Nathan S.G. The epidemiology of the DSM-III psychosexual dysfunction. // J Sex Marital Ther. 1986. Vol. 12. N4. P. 267–281.
4. Perelman M., McMahon C., Barada J. Evaluation and treatment of ejaculatory disorders. // Atlas of male sexual dysfunction. Current Medicine LLC. Philadelphia. 2004. P. 127–157.
5. Masters W.H., Johnson V.E. Human sexual inadequacy. Little Brown. Boston. 1970. P. 467.
6. Kaplan H. The evaluation of sexual disorders: psychological and medical aspects. // NY. Brunner/Mazel. 1995. P. 105.
7. Apfelbaum B. Retarded ejaculation: a much-misunderstood syndrome. // Principles and practice of sex therapy, 2nd ed. Guilford press. NY. 2000. P. 205–241.
8. Witt M.A., Grantmyre J.E. Ejaculatory failure. // World J Urol. 1993. Vol. 11 (2). P. 89–95.
9. Vale J. Ejaculatory dysfunction. // BJU Int. 1999. Vol. 83. P. 557–563.
10. Rosen R., Altwein J., Boyle P. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). // J Eur. Urol. 2003. Vol. 44. N6. P. 637–649.
11. Blanker M.H., Bosch J.L., Broeneveld F.P. Erectile and ejaculatory dysfunction in a community-based sample of men 50 to 78 years old: prevalence, concern, and relation to sexual activity. // Urol. 2001. Vol. 57. N4. P. 763–768.
12. Rowland D.L. Penile sensitivity in men: an overview of recent winding. // Urology 1998. Vol. 52. P. 1101–1105.
13. Kaplan H.S. Retarded ejaculation. Kaplan H.S. The new sex therapy. // Brunner/Mazel, New York. 1974. P. 316.
14. Munjack D., Kanno P. Retarded ejaculation: a review. // Arch Sex Behav. 1979. Vol. 8. N2. P. 139–150.
15. Waldinger M.D. Lifelong premature ejaculation: current debate on epidemiology and SSRI treatment. // World J Urol. 2005. Vol. 23. P. 102–108.
16. Waldinger M.D. The neurobiological approach to premature ejaculation. // J Urol. 2002. Vol. 168. N6. P. 23–59.
17. Riley A.J., Riley E.J. Partial ejaculatory incompetence: the therapeutic effect of Midodrine, an orally active selective alpha-adrenoreceptor agonist. // Eur Urol. 1982. Vol. 8. N3. P. 155–160.
18. Williams W. Anaesthetic ejaculation. // J Sex Marital. 1985. Vol. 11. N1. P. 19–29.
19. Yeates W. Ejaculatory disturbances. // Andrology. London: Butterworths. 1987. P. 183.
20. McMahon C.G., Abdo C., Incrocci L., Perelman M., Rowland D., Waldinger M. X. Disorders of orgasm and ejaculation in men. // J Sex Med. 2004. Vol. 1. N1. P. 58–65.
21. Kimura Y., Kisaki N., Sakurada S., Tadano T. On the brain monoaminergic systems related to ejaculation. Brain serotonin and ejaculation. // Andrologia. 1976. Vol. 8. N4. P. 313–320.
22. Hull E.M., Du J., Lorrain D.S., Matuszewicz L. Extracellular dopamine in the medial preoptic area: Implications for sexual motivation and hormonal control of copulation. // J Neurosci. 1995. Vol. 15. N11. P. 7465–71.
23. Peroutka S.J., Snyder S.H. Multiple serotonin receptors. Differential binding of [3H] 5-hydroxytryptamine, [3H] lysergic acid diethylamide and [3H] spiroperidol. // Mol Pharmacol. 1979. Vol. 16. N3. P. 687–699.
24. Ahlenius S., Svensson L., Hjorth S., Carlsson A., Lindberg P., Wikstrom H., Sanchez D., Arvidsson L.E., Hacksell U., Nilsson J.L. Effects of a new type of 5-HT receptor agonist on male rat sexual behavior. // Pharmacol Biochem Behav. 1981. Vol. 15. N5. P. 785–792.
25. Waldinger M. The neurobiological approach to premature ejaculation. // J Urol. 2002. Vol. 168. N6. P. 2359–67.
26. Waldinger M., Olivier B. Animal models of premature and retarded ejaculation. // World J Urol. 2005. Vol. 23. N2. P. 115–118.
27. Georgiadis J., Holstege G. Ejaculation or no ejaculation: the left anterior temporal lobe decides? // Abstract. Society for Neuroscience. 2004. Vol. 143. P. 39–45.
28. Holstege G. The central nervous system control of ejaculation. // World J Urol. 2005. Vol. 23. N2. P. 109–114.
29. Holstege G., Georgiadis J.R., Paans A.M., Meiners L.C., Van der Graaf F.H., Reinders A.A. Brain activation during human male ejaculation. // J Neurosci. 2003. Vol. 23. P. 9185–93.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Экспериментальная и клиническая урология», №1, 2014, стр. 55–59.

Особенности фармакокинетики и эффективность тадалафила при ежедневном применении (обзор литературы)



Пушкарь Д.Ю.¹, Говоров А.В.¹, Колонтарев К.Б.¹, Приймак Д.В.²

¹ Кафедра урологии МГМСУ, г. Москва

² Эли Лилли Восток С.А.

Эректильная дисфункция (ЭД) определяется как неспособность достигать и поддерживать эрекцию, достаточную для проведения полового акта [1]. Несмотря на неопасный для жизни характер заболевания, ЭД находится во взаимосвязи с физическим и психосоциальным здоровьем мужчин и имеет значительное влияние на качество жизни как самих больных, так и их партнеров/семей [2–4].

В настоящее время терапией первой линии для лечения ЭД являются селективные ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ-5) [5], наиболее часто – тадалафил, силденафил и варденафил [6]. Все указанные препараты высокоэффективны при лечении ЭД различной этиологии, хотя их фармакокинетика и профиль безопасности различаются [7]. Так, например, в отличие от других иФДЭ-5, употребление жирной пищи и алкоголя не влияют на абсорбцию тадалафила [8]. Максимальная его концентрация в плазме крови достигается через 2 ч. после приема (а не через 1 ч., как в случае с силденафилом и варденафилом).

Отличительной особенностью тадалафила является также длительный период полувыведения – 17,5 ч. (наряду с высокой, предполагаемой по данным проведенных клинических исследований значимой активностью в течение 24 ч. после приема препарата) [9]. Кроме того, тадалафил в дозировке 5 мг/сут. за-

регистрирован для применения в РФ в самом начале 2011 г. и является единственным из иФДЭ-5 с возможностью ежедневного приема.

Возможные потенциальные преимущества ежедневного приема иФДЭ-5 обсуждались и изучались в течение длительного времени. Одним из теоретических преимуществ является отсутствие зависимости между приемом препарата и сексуальной активностью (так называемая сексуальная спонтанность) наряду с минимизацией побочных эффектов от приема препарата у пациентов с плохой переносимостью высоких доз иФДЭ-5 [10, 11]. Пролонгированный период полувыведения обеспечивает тадалафилу «идеальную ситуацию» для достижения постоянной необходимой концентрации в крови при ежедневном приеме.

Проведенное мультицентровое рандомизированное исследование по сравнению двух вариантов приема тадалафила (SURE) является

одной из первых работ по изучению особенностей постоянного приема препарата. В данном 12-недельном перекрестном исследовании приняли участие 4262 пациента с ЭД. Все больные были рандомизированы в группу приема 20 мг тадалафила 3 раза/нед. и группу приема аналогичной дозировки «по требованию».

Нормализацию эректильной функции в целом отметили более 60% пациентов. Более 70% пациентов в обеих группах оказались способными достичь эрекции, необходимой для начала и завершения полового акта (до начала исследования данный показатель составлял 21%). Авторами не было отмечено достоверного различия эффективности между двумя вариантами приема препарата [12–14].

Результаты данной, а также многих других работ привели к изменению парадигмы лечения ЭД. В настоящее время данное заболевание перешло из разряда ситуационных (т.е. требующих лечения «по требо-

ванию») в разряд хронических заболеваний с вариантом постоянной консервативной терапии. В данной статье проанализированы работы, оконченные к 2011 г., посвященные изучению фармакокинетики, а также эффективности и безопасности ежедневного рутинного применения низких доз тадалафила для лечения ЭД. Поиск осуществлялся с использованием базы данных PubMed. Особое внимание было уделено рандомизированным исследованиям.

Обзор фармакокинетических характеристик тадалафила

Известно, что тадалафил приблизительно в 700 раз более селективен к ФДЭ-5, нежели к ФДЭ-6, обнаруженной в сетчатке глаза [8]. Более того, тадалафил обладает меньшей аффинностью к ФДЭ-6 по сравнению с силденафилом или варденафилом [15]. Данный факт может объяснить меньшее количество встречающихся офтальмологических осложнений при приеме тадалафила по сравнению с аналогами [16]. С другой стороны, наличие значимо большего числа побочных эффектов в виде миалгии и болей в пояснице при приеме тадалафила объясняется относительно высокой аффинностью препарата к ФДЭ-11, присутствующей в скелетных мышцах [17].

Известно, что тадалафил обладает пролонгированным периодом полувыведения, что обеспечивается низким уровнем распределения, замедленным печеночным клиренсом и наличием 80-процентного уровня биодоступности [8, 18]. Препарат достигает своей максимальной концентрации в крови спустя 2 ч. после применения, действие отмечено спустя 15 мин. после приема, эффект сохраняется в течение 36 ч. [19]. Метаболизируется тадалафил в метаболит катехола с последующим выведением в основном с фекалиями. В дозировке 2,5–20 мг тадалафил обладает линейными фармакокинетическими характеристиками [18]. При ежедневном приеме устойчивой концентрации в плазме препарат достигает спустя 5 дней применения, при этом концентрация в 1,6 раза выше, чем при однократном приеме

[18]. Другими словами, кумулятивное содержание тадалафила в плазме при ежедневном приеме 5 мг соответствует аналогичному показателю при ситуационном приеме 8 мг препарата [20].

В исследовании, моделирующем фармакокинетические характеристики тадалафила при ежедневном приеме, было предположено, что дозировка 5 мг приводит к наличию препарата в плазме крови в концентрации 55 нг/мл. Данного значения достаточно для ингибирования 90% ФДЭ-5 *in vitro*. Наличие указанного уровня концентрации связано с клинической эффективностью препарата и является достаточным для оказания эректогенного эффекта. При достижении устойчивой концентрации ежедневный прием 5 мг тадалафила приводит к значению максимальной пиковой концентрации ниже, нежели при применении 10–20 мг препарата 2–3 раза/нед. [21].

Из указанных данных следует, что пациенту, отмечающему наличие побочных эффектов вследствие повышенной концентрации препарата в плазме, показан ежедневный прием тадалафила, поскольку максимальная пиковая концентрация препарата в этом случае будет ниже. Эффективность при этом снижается незначительно.

В одном из исследований было проведено сравнение двух режимов приема тадалафила: 2,5–5 мг ежедневно и 10–20 мг ситуационно. Интересно, что при этом частота возникновения головной боли была ниже в 2–3 раза у пациентов, принимавших препарат ежедневно [22].

Известно, что кетоконазол, ингибиторы протеаз, а также грейпфрутовый сок способны замедлять экскрецию тадалафила, поэтому пациентам, принимающим указанные вещества, показан ситуационный прием препарата или прием минимальной ежедневной дозы – 2,5 мг [8]. Данные проведенных фармакокинетических исследований свидетельствуют о замедлении экскреции тадалафила у пациентов с нарушенной функцией печени, что диктует необходимость назначения минимально возможной дозы препарата

указанной группе пациентов. Учитывая противопоказания к совместному применению с нитратами, тадалафил с осторожностью должен назначаться больным с наличием сердечно-сосудистой патологии в анамнезе. Известно, что синергический эффект совместного применения иФДЭ-5 с нитратами может привести к угрожающей жизни гипотонии [23].

Обзор эффективности ежедневного приема тадалафила

В 2004 г. McMahon и соавт. опубликовали результаты одного из первых исследований, в которых изучалось применение тадалафила для лечения ЭД. В исследование было включено 112 мужчин с ЭД различной этиологии, безуспешно принимавших тадалафил 20 мг не менее 6 раз. Далее этим пациентам было предложено ситуационное лечение тадалафилом в дозировке 20 мг в течение 4 нед. с последующим 4-недельным «отмывочным» периодом и 12 нед. приема 10 или 20 мг тадалафила ежедневно. Завершил исследование 101 пациент.

Было отмечено значительное улучшение среднего значения МИЭФ (домен ЭД) с 10,3 до 14,9 балла спустя 4 нед. ситуационного приема и до 23,1 балла спустя 12 нед. ежедневного приема препарата. Наиболее важным моментом явилась нормализация значений МИЭФ ЭД (больше 26) у 41 и 32% пациентов после ежедневной терапии по сравнению с группой отсутствия терапии после фазы ситуационного лечения [24].

Теми же авторами в 2005 г. было проведено рандомизированное открытое перекрестное сравнительное исследование 12-недельной терапии тадалафилом в дозах 10 мг ежедневно и 20 мг ситуационно. В исследовании приняли участие 145 пациентов с ЭД, страдающих данным заболеванием более 6 мес. Завершили исследование 122 пациента. Исходное значение МИЭФ ЭД составило 14,6 балла. Данный показатель значительно увеличился – до 23,2 и 26,4 балла в группах ситуационного и ежедневного приема препарата соответственно. Нормализация значений

МИЭФ ЭД (больше 26) наблюдалась у 57 и 73% пациентов в группах ситуационного и ежедневного приема соответственно. Интересно, что 72% пациентов после окончания исследования предпочли ежедневный прием препарата [25].

Porst и соавт. в 2006 г. изучали эффективность и безопасность ежедневного приема 5 и 10 мг тадалафила в мультицентровом параллельном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании. В данной работе приняли участие 293 пациента с ЭД. Продолжительность терапии составила 12–15 нед. Завершили исследование 87,3% участников. Прием обеих дозровок значительно улучшал эректильную функцию, что было оценено с помощью значения домена МИЭФ ЭД, при этом увеличение было отмечено на 9,7, 9,4 и 0,9 балла для дозровок 5 мг, 10 мг и группы плацебо соответственно. В данной работе эффективность терапии была также оценена при помощи опросника SEP, состоящего из 5 вопросов:

1. SEP1 – находился ли половой член в состоянии эрекции во время половой активности?
2. SEP2 – были ли Вы способны ввести половой член по влажной партнерши?
3. SEP3 – была ли Ваша эрекция достаточно продолжительной для успешного завершения полового акта?
4. SEP4 – удовлетворены ли Вы степенью Вашей эрекции?
5. SEP5 – удовлетворены ли Вы в целом Вашей сексуальной активностью?

Несмотря на то что данный опросник является субъективным по своей природе, он помогает оценить эффективность любого принимаемого препарата при помощи ответов «да» и «нет» [26]. Значение положительного показателя SEP2 составило 79,4, 81,2 и 51,7% в группе приема 5 мг, 10 мг и плацебо соответственно [20].

В 2007 г. Rajfer и соавт. провели мультицентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по применению тадалафила в дозе 2,5 и 5 мг ежедневно у мужчин с ЭД. В исследование было включено

238 пациентов. По результатам работы была выявлена большая эффективность при приеме обеих дозровок препарата по сравнению с плацебо. Тадалафил также оказывал положительное влияние на такие показатели, как удовлетворенность половым актом и общая удовлетворенность половой жизнью [27].

В 2008 г. Hatzichristou и соавт. исследовали эффективность ежедневного приема тадалафила (2,5 мг) больными, страдающими сахарным диабетом и ЭД, в рамках мультицентрового 24-недельного рандомизированного исследования. Завершили протокол 254 пациента из 298 включенных в исследование (85%). Было обнаружено, что тадалафил значительно превышал по эффективности плацебо в обеих дозировках по всем показателям. Домен ЭД МИЭФ увеличился на 4,8 и 4,5 балла в группах 2,5 и 5 мг тадалафила соответственно по сравнению с аналогичным показателем 1,3 балла в группе плацебо. Среднее изменение в случае положительного ответа на SEP2 составило 20, 29 и 5% в группах 2,5 мг, 5 мг и плацебо соответственно, на SEP3 – 26, 25 и 8% в группах 2,5 мг, 5 мг и плацебо соответственно. Не отмечалось каких-либо изменений биохимических показателей крови, свидетельствующих о воспалительной активности [28].

Был проведен целый ряд исследований, посвященных изучению воздействия ежедневного приема тадалафила на удовлетворенность сексуальной активностью партнерш пациентов. В одном из исследований проводилось сравнение ситуационного приема силденафила и тадалафила. В результате оказалось, что 79% женщин отдает предпочтение приему тадалафила, что можно объяснить более длительным действием препарата и, соответственно, большей гибкостью в планировании сексуальной активности [29].

В 2009 г. Rubio-Auriolis и соавт. изучали степень удовлетворенности партнерш в рамках мультицентрового рандомизированного исследования ежедневного применения 5 мг тадалафила по сравнению с плацебо в течение 12 нед. у мужчин с ЭД. В исследование были вовлечены 342 пары, завершили его 307 пар (90%).

До исследования партнерши были опрошены при помощи опросника FSFI, при значении которого менее 26,55 балла пара исключалась из анализа. Исходные значения ЭД МИЭФ составляли 15,8 и 15,1% в группе тадалафила и плацебо соответственно.

По окончании исследования значение ЭД МИЭФ увеличилось на 7,9 и 0,7 балла в группах тадалафила и плацебо соответственно; изменены на положительные ответы на SEP2 – на 29 и 3% и на SEP3 – на 46 и 11% соответственно. Пары в группе лечения отметили значимо большее улучшение качества сексуальной жизни по сравнению с группой плацебо, что выразилось в увеличении частоты и продолжительности половых актов, удовлетворенности половым актом и сексуальной активностью в целом.

В 2010 г. Althof и соавт. обобщили результаты исследований Rubio-Auriolis [30] и Porst [20] с целью верификации высокой эффективности лечения ЭД и улучшения качества сексуальной жизни у 473 пар. Авторы обнаружили достоверную взаимосвязь между способностью достижения эрекции и сексуальным удовлетворением [31].

Из всего перечисленного выше становится ясно, что многие проведенные исследования особенностей ежедневного приема тадалафила достоверно доказывают высокую эффективность использования препарата для лечения ЭД различной этиологии. Также становится ясным, что ежедневный прием тадалафила оказывает выраженный положительный эффект на сексуальные отношения между партнерами.

Обзор безопасности ежедневного приема тадалафила

Нежелательные явления (НЯ) в исследованиях особенностей ежедневного приема тадалафила в основном были легкой степени [20, 22]. В большинстве исследований серьезных НЯ не отмечалось. В исследованиях с зарегистрированными серьезными НЯ связи с приемом препарата исследователи не отмечали [20, 30]. Несмотря на то что большинство НЯ были легкой степени, следует отметить, что продолжительный период

полувыведения тадалафила теоретически может способствовать большей длительности НЯ по сравнению с другими иФДЭ-5 (с коротким периодом полувыведения) [32].

В открытом исследовании особенностей приема тадалафила 53% пациентов отмечали, по крайней мере, одно НЯ в течение года, 73% – в течение 2-х лет терапии [33]. Обычно частота НЯ снижалась по мере продолжения терапии [33]. При ситуационном приеме препарата частота «беспокоящих» НЯ (головная боль, боль в спине, диспепсия) не превышала 10% [22]. Выбывание из исследования в связи с НЯ отмечалось в 1–6% случаев [20, 24, 25, 33], в то время как при ситуационном приеме 20 мг тадалафила наблюдалась более высокая частота выбывания – около 10%. Наиболее частыми НЯ являлись головная боль (1–14%), диспепсия (1–11%), покраснение лица (7–8%), заложенность носа (6–7%), боль в спине (2–11%), миалгия (1–5%), боль в животе (3–9%), тошнота (1–4%) [20, 24, 25, 33]. В некоторых исследованиях НЯ отмечались более часто при приеме высоких доз тадалафила [24, 34], однако дозозависимая связь подтверждалась не в каждом исследовании [20, 35]. По крайней мере, в одной работе частота НЯ в группах терапии и плацебо не отличалась [30].

Сердечно-сосудистый профиль безопасности

Тадалафил имеет благоприятный профиль сердечно-сосудистой безопасности, достоверно не ухудшая течение ИБС и нестабильную гемодинамику; не вызывает изменений на ЭКГ, ухудшения клинико-лаборатор-

ных показателей и не увеличивает частоту сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, принимающих препарат, по сравнению с плацебо [8, 21, 33]. Тадалафил не вызывал удлинения интервала QT; не было сообщений об увеличении смертности пациентов, принимающих препарат [36]. Тем не менее необходимо помнить, что одновременное применение тадалафила и нитратов строго противопоказано [23].

В различных исследованиях, изучавших совместное применение тадалафила с альфа-блокаторами, была продемонстрирована низкая частота выявления клинически значимой гипотензии (это касалось всех режимов дозирования тадалафила) [37].

Офтальмологический профиль безопасности

Было проведено исследование, изучавшее профиль офтальмологических НЯ у 244 пациентов, рандомизированных в группы тадалафила, силденафила 50 мг или плацебо. Наблюдалось достоверно более выраженное увеличение амплитуды бета-волны во время электроретинографии в ответ на световой раздражитель в группе тадалафила по сравнению с плацебо. Других статистически достоверных отличий в группах не наблюдалось. Авторы сделали вывод об отсутствии клинически значимых побочных офтальмологических эффектов при ежедневном применении препарата [15].

Влияние тадалафила на характеристику эякулята

Hellstrom и соавт. изучали влияние высокодозной ежедневной

терапии тадалафилом 20 мг в течение 9 мес. с 6-месячным периодом наблюдения на репродуктивные параметры мужчин старше 45 лет. Авторы выявили 50-процентное снижение концентрации сперматозоидов у 2 (2%) пациентов в группе плацебо и у 12 (13%) пациентов в группе тадалафила. Несмотря на то, что спустя 6 мес. наблюдения после завершения терапии концентрация сперматозоидов вернулась к исходному у 8 из 12 пациентов в группе тадалафила и у одного из 2 пациентов в группе плацебо, авторы сделали вывод о возможности нарушения качественного состава эякулята при приеме высоких доз тадалафила [34].

Заключение

По нашему мнению, полученные результаты клинических исследований достаточны, чтобы сделать вывод об эффективности ежедневного приема тадалафила. Тадалафил является первым иФДЭ-5, применяемым ежедневно для лечения ЭД. Этот препарат, обладающий большой эффективностью и высоким профилем безопасности, может быть предложен для применения практически любому пациенту, страдающему ЭД. Несомненно, что исследования по изучению влияния длительного и постоянного приема препарата (в отношении улучшения собственно эрекции и функции эндотелия кавернозных тел) будут продолжаться. В настоящее время формируются группы больных, для которых ежедневный прием тадалафила 5 мг является оптимальным методом лечения ЭД. ■

Список литературы

1. NIH Consensus conference // JAMA 1993 Jul. Vol. 7. 270(1). P. 83.
2. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study Feldman H.A. et al. // J. Urol, 1994 Jan. Vol. 151(1). P. 54. Abstract.
3. Feldman H.A. et al. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts Mae Aging Study // Prev Med. 2000. Vol. 30(4). P. 328–338. Abstract.
4. Fisher W.A., Eardley I., McCabe M., Sand M. Erectile dysfunction (ED) is a shared sexual concern of couples II: association of female partner characteristics with male partner ED treatment seeking and phosphodiesterase type 5 inhibitor utilization // J Sex Med, 2009. Vol. 6(11). P. 3111–3124. Abstract.
5. Tsertsvadze A., Fnk H.A., Yazdi F., MacDonald R., Bella A.J. et al. Oral phosphodiesterase-5 inhibitors and hormonal treatments for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis // Ann Intern Med. 2009. Vol. 151(9). P. 650–661. Abstract.
6. Shindel A.W. 2009 update on phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy part 2: updates on optimal utilization for sexual concerns and rare toxicities in this class // J Sex Med. 2009. Vol. 6(9). P. 2352–2364. quiz 2365–2366. Abstract.
7. PDE5 inhibitors: are there differences? // Can J Urol. 2006. Vol. 13 (Suppl 1). P. 34–39. Abstract.

Полный список литературы находится в редакции
Впервые опубликовано в «Русском медицинском журнале», №5, 2012, стр. 1–5.



Дистанционная ударно-волновая литотрипсия: назад в будущее

«Время разбрасывать камни и время собирать камни»

Библия. Ветхий Завет, Книга Екклесиаста



Дутов В.В.

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

Вероятно, не существует других патологических состояний, равных по значимости мочекаменной болезни (МКБ), которые могли бы служить примером триумфа технологических достижений в борьбе с людскими несчастьями. Об этом свидетельствуют древние хроники со времен зарождения письменности [1]. Камни мочевого пузыря были обнаружены среди останков молодого мужчины в захоронении прединастического периода (7000–3100 гг. до н.э.) Верхнего Египта, а камни почек – в захоронении, датированном примерно 3000 г. до н.э. Однако наиболее значимым явилось обнаружение камней мочевого тракта в ходе обширного изучения 10 тыс. египетских мумий [2].

Классическое хирургическое лечение камней в почках, берущее начало от первых запланированных нефрэктомий [G. Simon, 1869] и пиелолитотомий [Heineke, 1879], открыло двери в технологическую эру [3, 4]. На протяжении столетия – между 1870-ми и 1970-ми гг. – происходило совершенствование оперативной техники, анестезиологического обеспечения, антибактериальной терапии, трансфузиологии и ряда других. Успеху терапии способствовали исследования эпидемиологии заболевания, развитие диетотерапии и фармакологического лечения, направленных на замедление или предупреждение камнеобразования.

Эпидемиология нефролитиаза

Важность и актуальность проблемы МКБ определяются ее эпидемиологией. Известно, что более 1 млн. жителей США ежегодно госпитализируются для лечения камней в почках и мочевыводящих

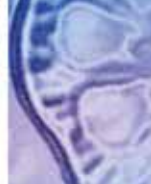
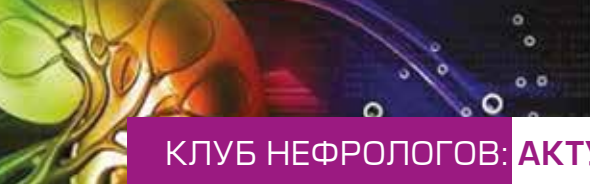
путях, а общий уровень заболеваемости при этом достигает 5–10% всего населения [5–7]. В странах Центральной Европы уролитиаз проявляется главным образом (97%) в почке и мочеточнике [1]. От 2 до 3% жителей Германии хотя бы 1 раз в жизни испытывали симптомы МКБ, а ежегодный уровень первичной заболеваемости уролитиазом составляет 0,1% [8, 9]. В той же Германии более 300 тыс. пациентов ежегодно госпитализируются, а 40 тыс. оперируются по поводу камней в почках и мочеточниках [10].

В Российской Федерации, по данным НИИ урологии МЗ РФ, доля МКБ в структуре урологической заболеваемости составляет от 28,3 до 33,9% [11]. Эндемичными зонами распространенности МКБ остаются Дальний Восток (40,7%), Центрально-Черноземный (35,1%), Восточно-Сибирский (32,8%) и Уральский (30,3%) регионы, а также районы Крайнего Севера, Средней Азии и Закавказья. Ежегодный прирост заболеваемости составляет от 1,1 до

3% [12, 13]. Проведенным в Московском областном научно-исследовательском клиническом институте (МОНИКИ) им. М.Ф. Владимирского исследованием доказано существование в Московской области зон с повышенным уровнем заболеваемости МКБ [14].

У большинства пациентов нефролитиаз выявляется в наиболее трудоспособном возрасте – 30–50 лет [15, 16]. МКБ имеет выраженную склонность к рецидивированию. Даже после первого эпизода спорадического отхождения конкремента из почки вероятность его рецидива в течение последующих 5 лет составляет от 27 до 50% [17]. Суммарная частота рецидива первичного мочевого камня составляет 14% на 1-м году, 35% – на 5-м году, достигая к 10 годам 52% вероятности рецидива заболевания. При этом более 60% всех рецидивов имеют место уже спустя 3 года после первого признака заболевания.

Уролитиаз продолжает оставаться одной из основных причин



почечной недостаточности: от 3,6 до 7,3% пациентов, нуждающихся в проведении программного гемодиализа, составляют пациенты с МКБ [16, 18]. Более того, весьма высока частота распространенности скрытых форм почечной недостаточности. Некоторые исследователи отметили почечную недостаточность в качестве первого симптома заболевания у 30% больных уролитиазом [18].

Увеличение заболеваемости МКБ значительно повышает затраты на ее лечение. Расходы на амбулаторное и стационарное лечение больных нефролитиазом и связанных с ним осложнений составляют значительную и ежегодно возрастающую часть бюджета многих стран, во многом определяя концептуальные изменения в лечебной тактике. Снижение производительности труда, временная или стойкая утрата трудоспособности при заболеваемости нефролитиазом также остаются серьезной медико-социальной проблемой. Приведенные выше обстоятельства послужили побудительным мотивом к поиску принципиально новых подходов к лечению.

В 1980-х гг. произошел качественный скачок в разрешении проблемы лечения МКБ. Первые попытки бескровного разрушения камней в мочевом пузыре были предприняты еще в конце 1950-х гг. Профессор В. Гольдберг (г. Рига, Латвия) 7 мая 1959 г. осуществил эндоскопическое дробление фосфатного камня в мочевом пузыре размером 3 см при помощи аппарата «Урат», в основу действия которого был положен электрогидравлический эффект, открытый инженером Л.А. Юткиным (г. Ленинград, в наст. вр. – г. Санкт-Петербург, Россия).

Минула четверть века с того момента, когда появилась аппаратура первого поколения, предназначенная для разрушения камней в почках при помощи ударных волн, способных без повреждения проникать в человеческое тело. После десятилетия интенсивных исследований, преодоления иллюзий, многих неудач впервые успешное клиническое применение дистанционной удар-

но-волновой литотрипсии (ДУВЛ) произошло 7 февраля 1980 г. в Германии в урологической клинике университета Людвиг-Максимилиана (г. Мюнхен). В России первая литотрипсия была выполнена 4 ноября 1987 г. в Москве, в клинике НИИ урологии под руководством академика Н.А. Лопаткина. Для жителей Московской области этот высокотехнологичный метод лечения МКБ стал доступен начиная с 1988 г. Сегодня уже нет сомнения, что литотрипсия прошла проверку временем. Она трансформировала подходы врачей к ведению больных МКБ, ограничив применение открытых оперативных вмешательств приблизительно до 2–5%.

Вместе с тем по прошествии времени ДУВЛ не стала тем «волшебным фонарем», на который рассчитывало большинство урологов [1]. Важные вопросы все еще остаются без должного ответа. Какова судьба резидуальных фрагментов камня после литотрипсии? Являются ли эти резидуальные фрагменты значимыми для пациента и врача? Каков риск развития артериальной гипертензии и других осложнений литотрипсии? Каким должен быть подход к лечению одиночных, множественных и коралловидных камней, а также камней мочеточника? Каковы особенности лечебной тактики при сочетании уролитиаза с инфравезикальной обструкцией? Каковы особенности литотрипсии у детей, а также у пациентов с единственной и аномалиями почек? Какими рамками ограничивается применение литотрипсии? Какова роль современных эндоскопических технологий в сочетании с ДУВЛ в лечении камней в почках и мочеточниках? Каковы экономические аспекты современных методов лечения уролитиаза? И, наконец, каково место открытых хирургических вмешательств в лечении больных МКБ на современном этапе?

Понимая, что приведенный перечень не отражает в полной мере всех встающих перед исследователями вопросов, мы, ограничиваясь рамками настоящего обзора, рассмотрим наиболее важные, с нашей

точки зрения, особенности ДУВЛ в историческом и современном аспектах.

Показания и противопоказания к ДУВЛ

Определение противопоказаний к дистанционной литотрипсии с самого начала применения метода больше основывалось на гипотезах, чем на основательных экспериментальных и клинических исследованиях. Этим объясняется широкий диапазон ограничений применения метода, указанных различными авторами, вплоть до последнего времени. В суммарном виде [3] противопоказания к ДУВЛ на начальном этапе ограничивались следующими условиями: общие (не поддающаяся лечению кровоточивость, высокий риск анестезии, беременность, наличие кардиостимулятора), технические (избыточная масса тела – >130 кг, дети ростом до 100 см, пациенты выше 200 см), урологические (обструкция дистальнее камня, стеноз шейки чашечки почки, стеноз лоханочно-мочеточникового сегмента и мочеточника, инфравезикальная обструкция, требующая оперативной коррекции).

В то же время многочисленные фундаментальные исследования по воздействию ударно-волновых импульсов на биологические ткани, проведенные в НИИ урологии МЗ РФ, Центральном военном научно-исследовательском авиационном госпитале, госпитале им. Н.Н. Бурденко, МОНИКИ, позволили констатировать, что ударные волны при определенных параметрах могут оказывать не только лечебный, но и травматический эффект. Были конкретизированы формы МКБ, при которых ДУВЛ наиболее эффективна и при которых она не оправдала ожиданий.

По мере накопления опыта лечения, совершенствования применяемых аппаратов противопоказания к ДУВЛ стали подразделять уже на абсолютные и относительные. К первым относят беременность и нелеченные коагулопатии, ко вторым – нелеченную инфекцию мочевых путей, активный туберкулез и



обструкцию собирательной системы дистальнее места локализации конкремента.

К настоящему времени принято говорить о наличии факторов риска, которые следует учитывать при проведении литотрипсии. К ним относятся коагулопатии, лечение антикоагулянтами, ожирение, сахарный диабет, единственная и губчатая почка, предрасполагающая артериальная гипертензия, высокий титр бактериурии [20, 21]. Анализ современной литературы показывает, что ДУВЛ может эффективно применяться и в тех случаях, которые 10–15 лет назад считались абсолютно неприемлемыми.

Аневризмы брюшного отдела аорты или почечной артерии *a priori* рассматривались как противопоказания к литотрипсии из-за бытовавшего мнения, что они могут явиться поверхностью, отражающей или поглощающей ударные волны, что в конечном итоге может привести к эмболии и даже разрыву стенки аневризмы. Экспериментально было доказано, что ДУВЛ не вызывает рентгенологически определяемого повреждения сосудистой стенки. Гистологические исследования *in vitro* не выявили повреждающего воздействия ударных волн на кальцифицированную стенку аорты. Успешное применение ДУВЛ у пациента с аневризмой брюшной аорты в дальнейшем нашло подтверждение при клинических исследованиях.

Остаются противоречивыми мнения относительно возможности применения метода при аневризмах магистрального ствола и внутриорганных ветвей почечной артерии, когда имеется довольно близкая их расположенность к камню, а значит, и к фокусу ударной волны. Исследователи, имевшие опыт лечения таких пациентов, приходят к заключению, что современная конструкция литотрипторов и постоянный ультразвуковой мониторинг процесса дробления позволяют достаточно надежно обезопасить пациента от повреждения сосудистой стенки и добиться освобождения его от камня даже при единственной почке.

В общем виде отбор пациентов с сосудистыми аневризмами должен удовлетворять следующим критериям. Аневризмы должны быть:

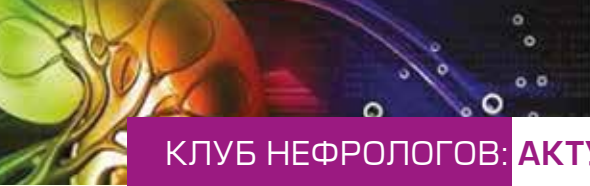
- бессимптомными;
- не более 2 см в диаметре для почечной артерии и не более 5 см для брюшного отдела аорты;
- расстояние от центра фокального пятна литотриптора до аневризмы должно быть не менее 5 см;
- аневризма не должна располагаться по ходу ударной волны;
- необходимо постоянное ультразвуковое мониторирование процесса литотрипсии;
- должны применяться «щадящие» режимы генерации ударных волн.

Имплантированные кардиостимуляторы до недавнего времени также ограничивали возможности применения ДУВЛ из-за предполагавшегося неблагоприятного влияния ударных волн на работу пейсмекера по 2-м возможным причинам: 1) механическое повреждение пейсмекера давлением ударной волны и 2) расстройство программы пейсмекера помехами, обусловленными электромагнитным полем генератора ударных волн [1, 3]. Экспериментальные работы *in vitro* и клиническое применение ДУВЛ у значительного числа пациентов (более 40 человек) подтвердили возможность применения и относительную безопасность метода литотрипсии у данной категории больных. При синхронизации генерируемых литотриптором импульсов с работой пейсмекера существенных изменений в работе водителя ритма не наблюдалось. По окончании сеанса ДУВЛ основные характеристики пейсмекера – чувствительность, диапазон задаваемого ритма сердечных сокращений – оставались на дооперационном уровне [5]. На сегодняшний день десятки тысяч пациентов с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, миграция водителя сердечного ритма, аортокоронарное шунтирование, артериальная ги-

пертензия, постинфарктный кардиосклероз и др.) успешно избавлены от камней в почках и мочеточниках при помощи ДУВЛ.

Говоря о противопоказаниях, следует отметить тот факт, что большинство клиницистов благодаря внедрению литотрипторов второго и третьего поколений, разработке и клинической апробации новейших эндоскопических технологий лечения, а также накопленному опыту анестезиологического обеспечения значительно расширили рамки применения ДУВЛ у пациентов с крупными, множественными, в т.ч. коралловидными, камнями, при сопутствующем хроническом пиелонефрите и почечной недостаточности, а также при наличии аномалийных и так называемых «немых» почек; сочетании уролитиаза с кистами и опухолями почек, язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки; инфравезикальных обструкций; нарушений в системе гемокоагуляции; избыточной массы тела и даже у больных с трансплантированной донорской почкой. Вместе с тем все еще встречаются публикации, авторы которых придерживаются более строгих ограничений при определении показаний и противопоказаний к ДУВЛ.

В последние годы появились первые сообщения об успешном клиническом применении литотрипсии у беременных женщин, несмотря на то, что исследования клеточной пролиферации и тканевого ответа на энергию ударных волн продемонстрировали возможность повреждений, вплоть до разрывов, которые, как правило, ограничиваются фокальной зоной ударной волны. Биологические изменения под влиянием ударных волн присущи определенным клеточным линиям репродуктивной системы, включая яичники крысы-самки и яички крысы-самца, беременных крыс, куриные эмбрионы, человеческие сперматозоиды. Влияние данного вида лечения на плод остается неустановленным. Несмотря на отдельные успешные попытки применения ДУВЛ в основном на ран-



них, большей частью выявляемых ретроспективно, сроках беременности, либо вынужденно на сроке свыше 25 нед., когда уже пройдена фаза эмбриональной чувствительности к тератогенному воздействию ударной волны, вынашиваемая беременность все еще остается, по сути, единственным противопоказанием к литотрипсии. Относительным противопоказанием к ДУВЛ может также служить пубертатный период у девочек при камнях в тазовом отделе мочеточника ввиду отрицательного и не до конца изученного воздействия ударной волны на внутренние половые органы.

Метаморфозы лечения МКБ

За последние 2 десятилетия применения малоинвазивных методов лечения выработались единые взгляды на общие принципы их применения при камнях в почках и мочеточниках. Различия остаются в частностях. Ниже мы остановимся на основных особенностях ведения пациентов.

«Идеальным» камнем для ДУВЛ признается неинфицированный рентгенопозитивный камень в почечной лоханке размером до 2 см в диаметре или множественные конкременты, соответствующие объему до 5 см³, не нарушающие внутрипочечную уродинамику. Те же по объему и локализации конкременты, но при наличии нарушенной внутрипочечной уродинамики подлежат «диагностической» литотрипсии. При неуспехе первого сеанса рассматривается вопрос о повторном дроблении или чрескожной нефролитотрипсии (ЧНЛТ).

Весьма существенным для пациента и врача является рассмотрение вопроса о «бессимптомных» камнях в чашечках. При отсутствии клинической симптоматики, прогрессирующего роста конкремента и нарушения функции почки большинство урологов в отношении этих камней придерживаются тезиса: ДУВЛ действительно революционизировала подход к ведению больных МКБ, но она вовсе необязательно должна применяться при любом камне.

С другой стороны, отмечается тенденция к повышению частоты лечения бессимптомных камней в чашечках как при помощи ДУВЛ, так и посредством чрескожных методов, а в последние годы, с появлением минископов и новейших лазерных технологий, и посредством трансуретрального уретеропиелонефроскопического доступа. Сторонники такого подхода аргументируют свою позицию тем, что бессимптомные камни могут со временем себя проявить, и что пассивное ожидание отхождения конкремента имеет для пациента более серьезные последствия, чем естественный пассаж осколков дезинтегрированного камня после ДУВЛ либо ЧНЛТ. В целом точка зрения большинства урологов сводится к тому, что отсутствие клинической симптоматики при диагностированном одиночном камне в чашечке размером до 1 см в диаметре, без нарушения уродинамики и активности пиелонефрита позволяет врачу придерживаться тактики активного выжидания. Однако данный тезис не распространяется на пациентов с двусторонними камнями в почках. Специальные показания к лечению одиночных камней в чашечках обусловлены возможностью выполнения пациентом своих профессиональных обязанностей. В данную группу входят гражданские и военные летчики, космонавты, моряки надводного и подводного флота, водолазы, рабочие, занятые на производствах с экстремальными условиями труда, военнослужащие отдаленных гарнизонов и ряд других [21–27].

Концептуально близко к проблеме «бессимптомных» камней стоит вопрос о том, как следует относиться к резидуальным фрагментам после ДУВЛ. Хотя эффективность разрушения камней на фрагменты менее 5 мм, по разным данным, достигает 85–96% [28], уже через 3 мес. после ДУВЛ резидуальные камни обнаруживаются у 24–36% пациентов. Бессимптомные фрагменты менее 4–5 мм в диаметре, не ассоциированные с инфекцией, первоначально оценивались

как клинически незначимые резидуальные фрагменты [1, 28]. По мере увеличения сроков катамнеза у 21,7–26% пациентов отмечен повторный рост резидуального камня, который в значительной степени коррелировал с местоположением камня (лоханочно-чашечковые, ниже-чашечковые) и наличием исходно множественных и инфицированных конкрементов. С целью улучшения результатов отхождения резидуальных камней предлагается повторная литотрипсия, приводящая почти у 90% пациентов к полному освобождению почки от конкремента. Следует отметить, что дополнительные вспомогательные меры (медикаментозная терапия пиелонефрита, назначение цитратных смесей, применение низкоинтенсивного лазерного излучения, физиотерапевтическое воздействие и т.д.) способствуют спонтанному отхождению до 80% резидуальных камней.

Лечение крупных камней подразумевает наличие одиночных, диаметром до 3 см и более, или односторонних множественных конкрементов общим объемом более 5 см³. Общепринятой особенностью применения ДУВЛ в качестве монотерапии является повышенная опасность развития обтурационного пиелонефрита за счет миграции большого количества осколков дезинтегрированного камня по мочеточнику. В связи с этим необходимо проведение профилактических и вспомогательных лечебных процедур при планировании сеанса ДУВЛ. При одиночных крупных камнях с нарушением внутрипочечной уродинамики принято осуществлять предварительное внутреннее дренирование почки. При множественных одиночных камнях в чашечках признается возможным постепенное, «этапное» разрушение, начиная с камня в верхней чашечке [29].

В последние годы дискуссионным и противоречивым является определение подходов к лечению крупных конкрементов в почках с отростками в чашечки (коралловидный нефролитиаз) и крупных кам-



ней в обеих почках. Какой метод лечения избрать? Каким должно быть дренирование почки? Какие дополнительные условия следует принимать во внимание при планировании лечения? На этапе внедрения метода имело место желание урологов экстраполировать применение ДУВЛ на все формы МКБ, несмотря на то, что положительный эффект лечения крупных и коралловидных камней не превышал 25%, а количество сеансов нередко достигало 10–12 на одного больного. Изучение пределов применения данного способа лечения в зависимости от исходного размера конкремента, его формы и структуры еще не закончено, представлены противоречивые результаты лечения. Это объясняется как отсутствием унифицированной рабочей классификации коралловидного нефролитиаза, так и проведением нерандомизированных исследований, что не позволяет осуществить корректное сравнение результатов лечения.

При крупных и коралловидных камнях отношение исследователей как к открытым операциям, так и к различным видам комбинированного лечения все еще остается неопределенным. Открытое хирургическое вмешательство зачастую проводится в 55% случаев, в то время как при других формах нефролитиаза – не более чем в 5% случаев. Наилучшие результаты хирургического лечения получены после анатрофической нефролитомии, при которой полнота удаления конкремента достигает от 71 до 100%.

Вместе с тем в соответствии с общим требованием минимизации инвазивности и повышения эффективности лечения при возможно низкой частоте осложнений обсуждению подлежат возможности применения ДУВЛ и чрескожных методов удаления коралловидных и крупных камней как в качестве самостоятельного метода лечения, так и при их сочетании, что в литературе получило название «сэндвич»-терапии [30, 31].

Приверженцы ДУВЛ в качестве самостоятельного метода лечения коралловидного нефролитиаза от-

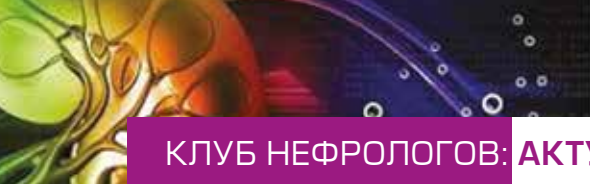
дают ей предпочтение из-за малой инвазивности, лучевой нагрузки на пациента и врача и кровопотери, а также возможности проведения манипуляции под в/в седацией. Противники ДУВЛ-монотерапии отмечают необходимость множественных повторных сеансов лечения, высокую степень обтурационных осложнений и большое количество вторичных незапланированных процедур. Не обсуждается возможность проведения монотерапии в амбулаторных условиях и при выраженной бактериурии – более 4 lg КОЕ/мл. Обязательным условием является также необходимость установления мочеточникового стента непосредственно перед первым сеансом литотрипсии для минимизации риска возникновения обтурационных осложнений. С этой же целью в первую очередь фрагментируют отросток в верхней чашке, затем лоханочный фрагмент и далее последовательно отростки в средней и нижней группах чашечек, придерживаясь принципа «этапной» литотрипсии. Первый, так называемый пробный сеанс литотрипсии рекомендуется проводить не на максимальных режимах работы аппарата. При положительном эффекте от ДУВЛ более 3-х ее сеансов за 1 лечебную сессию не выполняют. Само лечение растягивается на период от 1,5 до 6 мес. Полного освобождения от камня удается добиться примерно в 60% почечных единиц. Это напрямую зависит от плотности конкремента, его размеров, степени заполнения собирающей системы массивом камня, состояния внутривисцеральной уродинамики и гемодинамики, характера и степени бактериограммы мочи.

В контексте применения ДУВЛ-монотерапии весьма существенным аспектом является решение вопроса о необходимости осуществления внутреннего дренирования почки. Мочеточниковые стенты, как известно, используются уже более 40 лет начиная с 1967 г. Новейшие исследования НИИ урологии МЗ РФ, а также отечественных и зарубежных авторов показали быстрое, уже к исходу 1-х сут., инфицирование

внутренних почечных дренажей, что наряду с отмечаемым общим феноменом быстрой инкрустации даже новейших моделей стентов диктует, с одной стороны, необходимость динамического контроля за пациентами, включая ежемесячный рентгенконтроль, а с другой – периодическую замену стента. Принято считать, что усредненные сроки пребывания стента *in situ* не должны превышать 6–8 нед., хотя известно и о пребывании неизмененного стента в течение 13 лет.

Положительные результаты применения ДУВЛ при коралловидных камнях, как правило, не отражают тех огромных затрат и усилий для достижения поставленной цели. Значительное количество лечебно-вспомогательных манипуляций и продолжительность лечения более полугода не позволяют рекомендовать ДУВЛ в качестве самостоятельного метода лечения коралловидного нефролитиаза [37, 38].

Изначально запланированная комбинированная «сэндвич»-терапия, включающая ЧНЛТ с последующей ДУВЛ резидуальных фрагментов, на настоящем этапе рассматривается как метод выбора, поскольку цель лечения при коралловидном литиазе заключается в наиболее полном и быстром освобождении почки от камня с наименьшей частотой осложнений и незапланированных дополнительных вмешательств. Таким образом, хотя некоторые формы крупных и коралловидных камней могут успешно быть излечены при помощи ДУВЛ и ЧНЛТ самостоятельно, лечение более эффективно при их сочетании. Частоту безрецидивного течения в сроки до 3-х лет при односторонней локализации процесса удается таким образом повысить с 22 до 78%. Немаловажным является и то обстоятельство, что итоговая стоимость лечения при комбинированном подходе значительно ниже, чем аналогичная при применении как ДУВЛ-монотерапии, так и при повторных ЧНЛТ из нескольких доступов. А это является социально значимым, поскольку средний возраст больных в данном случае, как



правило, не превышает 50 лет.

Особую группу составляют пациенты с МКБ единственной почки. В настоящее время большинством авторов признается, что ДУВЛ является эффективным методом лечения больных с уролитиазом единственной почки без выраженных негативных последствий воздействия энергии ударной волны на функциональное состояние органа. При этом многие исследователи подчеркивают риск консервативного лечения таких больных и рекомендуют вмешательство даже при бессимптомных камнях. Подход к лечению крупных и коралловидных камней единственной почки, в т.ч. и комбинированному, не отличается существенно образом от изложенных выше. Однако планируемая последовательность применения современных малоинвазивных технологий, а также место открытых оперативных вмешательств в общей структуре применяемых методов лечения еще являются предметом научной полемики. Также не установлены необходимость, последовательность применения и объем дополнительных манипуляций для достижения полноты освобождения единственной почки от камня и предупреждения возможного риска осложнений при агрессивном подходе к лечению.

Аномалии почек

Под термином «МКБ аномалийных почек» подразумеваются камни в сросшихся, дистопированных, с аномалиями количества и структуры почках. Публикации по данной проблематике немногочисленны, носят разрозненный характер. При этом сообщается, что до 40% всех патологических состояний почек и мочеточников связаны с врожденными аномалиями. Сложности применения современных технологий обусловлены рядом анатомических и функциональных особенностей, присущих аномалийным почкам. Такие почки чаще сопровождаются сочетанными пороками развития верхних и нижних мочевых путей, более предрасположены к развитию хронического пиелонефрита; в

большинстве случаев страдает уродинамика верхних мочевых путей. Отсюда следуют «разночтения» в определении доступов к почке как при выполнении чрескожных вмешательств, так и при осуществлении дистанционной литотрипсии. Также не до конца определена необходимость во внутреннем дренировании почки до или после ДУВЛ посредством мочеточникового стента, хотя большинство урологов считают дренирование абсолютно необходимым. Вследствие наличия аномалий почки и особенностей ее уродинамики при прочих равных условиях частота послеоперационного отхождения, разрушенного в ходе ДУВЛ конкремента снижается на 25–50%.

Такие же сложности в определении метода лечения испытывают врачи при выборе лечебной тактики в отношении камней, локализующихся в дивертикулах чашечек и имеющих манифестную клиническую симптоматику. Альтернативой открытому хирургическому лечению подобных аномалий является использование эндохирургического подхода. Существует многообразие потенциальных лечебных эндохирургических методик, таких как ДУВЛ, чрескожная нефроскопия, ретроградная уретеропиелоскопия. Большинство прочих форм лечения первично ориентированы на камень в большей степени, а не на дивертикул, а значит, не являются в достаточной степени патогенетическими.

В ряду пороков развития почек находится сочетание уролитиаза с кистозной дегенерацией почечной паренхимы (простые, множественные, парапелльвикальные кисты; поликистозные почки). За последние годы накоплен определенный опыт успешного применения современных лечебных технологий у данной категории больных [38, 82, 84, 85, 90]. Проведена оценка возможности и безопасности их применения *in situ*, равно как отношения к необходимости предварительного лечения кист, показаний к выполнению открытого хирургического лечения, объема мер профилактики и лечению возникших осложнений.

Лечение камней мочеточников

Внедрение в урологическую практику литотрипторов второго и третьего поколений позволяет разрушать камни в мочеточниках любой локализации. Вместе с тем частота дезинтеграции камней в мочеточниках в зависимости от их исходной локализации составляет от 60 до 86%.

Подходы к лечению камней в мочеточниках все еще находятся в стадии обсуждения. Следует ли при камнях в верхней трети мочеточника для лечения осуществлять его ретроградное смещение в лоханку? Каково соотношение уретероскопических методик, ДУВЛ и открытых оперативных вмешательств при камнях в мочеточниках на разном уровне их локализации? Каковы должны быть очередность и объем лечения при одновременной односторонней и контралатеральной локализации камней в почках и мочеточниках? Влияют ли внутреннее дренирование почки и так называемое «орошение» камня на результаты литотрипсии? Какова должна быть лечебная тактика при почечной колике, острой и хронической обструкции верхних мочевых путей? Каким должно быть отношение к так называемой «каменной дорожке» («steinstrasse»)?

В странах Европы (при общественной системе здравоохранения и хорошо адаптированных методиках лечения уретеролитиаза) делается ставка на минимальную инвазивность и отсутствие необходимости достижения немедленного результата. Следует учитывать и тот факт, что в зависимости от размеров и сроков нахождения от 60 до 93% камней, локализующихся в нижней трети мочеточников, имеют тенденцию к произвольному отхождению, без необходимости выполнения какого-либо вмешательства [1].

Повторные сеансы лечения и разумное увеличение количества койко-дней необременительны как для пациентов, так и для страховых компаний. В России, как известно, ДУВЛ находится преимущественно



но вне сферы страховой медицины, имея явно недостаточное бюджетное финансовое обеспечение. В США и странах Западной Европы, напротив, на первом месте находится результат, которого стремятся достичь в амбулаторных условиях. Эта практика поощряется страховыми компаниями, для которых важны прежде всего экономические аспекты лечения. Результатами этого стали изменение отношения к лечению пациентов с камнями мочеочечника, увеличение количества вспомогательных эндоскопических манипуляций. В развивающихся странах, несмотря на сравнимую стоимость лечения, ДУВЛ при камнях в мочеочечниках применяется в качестве монотерапии в большем объеме. Это объясняется, с одной стороны, страхом пациентов перед инвазивными методами лечения, а с другой – религиозно-национальными особенностями и недостаточной подготовленностью урологов к применению современных эндоскопических технологий лечения.

При камнях, локализующихся в верхней трети мочеочечника, стратегические и тактические вопросы лечения решаются сходно с таковыми при камнях в почечной лоханке. «Разночтения» возникают при определении лечебной тактики в случае неэффективности ДУВЛ даже при повторных сеансах литотрипсии при «жестких» режимах ее выполнения. До недавнего времени многие урологи придерживались тактики, направленной на ретроградное смещение камня в лоханку, а при неудаче – на установление временного мочеочечникового катетера и орошение препятствующего его прохождению камня стерильными растворами. Теоретически эти действия бездоказательно объяснялись необходимостью создания улучшенных условий для электрогидравлического эффекта в замкнутом пространстве мочеочечника. Экспериментальные исследования и клинические наблюдения последнего времени убедительно показали отсутствие достоверной корреляции между результатами разрушения конкремента и описанными выше манипуляциями.

Если для камней в лоханках и верхней трети мочеочечника ДУВЛ определена большинством исследователей в качестве метода выбора, то методы оптимального лечения камней в средней и нижней трети мочеочечника значительно варьируют и включают ДУВЛ, уретероскопию, их комбинацию, контактную уретеролитотрипсию, а также открытую и лапароскопическую уретеролитотомию. Сторонники ДУВЛ отмечают достаточно высокий уровень эффективности метода, при котором у 80% пациентов удается достичь фрагментации камня. При этом полное отхождение осколков достигает 75%. Литотрипсия может выполняться амбулаторно, а минимальное число осложнений обеспечивается применением литотрипторов последнего поколения. Вместе с тем достижение столь высоких уровней излеченности, особенно при камнях в нижней трети мочеочечника, нередко обеспечивается за счет увеличения количества повторных сеансов лечения и применения дополнительных манипуляций (до 51% при ДУВЛ-монотерапии), удлиняя сроки лечения и увеличивая его стоимость.

В последние годы важную роль стал играть альтернативный метод лечения камней в мочеочечниках, в наибольшей степени соответствующий концепции «максимальный эффект при минимальной инвазивности и себестоимости», а также мировой тенденции миниатюризации эндоскопической техники при расширении технологических возможностей. Внедрение гибкой уретероскопической техники способствовало повышению частоты удаления камней мочеочечников от 90% (средняя и верхняя треть) до 93–100% (нижняя треть) при невысокой частоте осложнений, низкой стоимости, возможности их выполнения в амбулаторных условиях. Современная уретероскопическая техника включает жесткие уретероскопы с внешним диаметром 9 Fr и рабочими каналами, достаточными для проведения различных зондов, электродов, световодов, захватывающих инструментов. Современные

гибкие уретероскопы имеют наружные размеры от 4,8 до 7,5 Fr с диаметром рабочего канала от 3,3 до 3,6 Fr. Данная технология позволяет, как правило, не применяя предварительной дилатации устья и интрамурального отдела мочеочечника, легко преодолевать его естественные сужения, вплоть до верхней трети мочеочечника и лоханки, а в отдельных случаях – и чашечек почки. Однако эти достижения не были бы полными без значительного прогресса в создании эндоскопических литотрипторов.

Ультразвуковая контактная уретеролитотрипсия в настоящее время выполняется все реже, равно как и электрогидравлическая литотрипсия с использованием зондов 1,6 и 1,9 Fr. Более эффективным при камнях любой локализации и композиции стало применение цветных пульсирующих лазеров (кумариновый зеленый, александритовый) с максимальной энергией 140 или 200 мДж (в зависимости от фирмы-изготовителя). В последнее время внедрена уретеролитотрипсия с использованием гольмиевого (Ho:YAG) лазера, оказавшаяся исключительно эффективной даже при очень прочных камнях, какими являются цистиновые камни и камни из моногидрата оксалата кальция.

Необходимо также отметить единодушное мнение урологов: в настоящее время неконтролируемая уретеролитоэкстракция при помощи корзин и петель с использованием блочного механизма передачи внешней нагрузки представляет исключительно исторический интерес и должна быть повсеместно оставлена.

В самое последнее время появились новые технологии разрушения мочевых камней при помощи электронной лазерной абляции – Free electron laser ablation. Последняя выполняется при изменяющейся длине волны от 2,1 до 9,8 мкм с продолжительностью импульса в 5 мкс. При этом высвобождается энергия до 100 мДж/импульс. Облучение вызывает непосредственную абляцию камня по оси в виде свое-

образного кратера с минимальным латеральным повреждением. Изменение длины волны позволяет менять форму и размеры кратера, добиваясь разрушения различных по составу и плотности конкрементов.

При все более широком применении ДУВЛ весьма важной и не до конца разрешенной проблемой остается тактика уролога при формировании так называемой «каменной дорожки». Она, хотя и является хорошо известным осложнением монолитотрипсии главным образом крупных почечных конкрементов, по своей локализации и тактическим подходам должна рассматриваться как составная часть проблемы уретеролитиаза. Существуют различные мнения относительно путей предупреждения «каменной дорожки». Достаточно общей практикой является установка мочеточникового стента накануне литотрипсии. Однако хорошо известен тот факт, что стентирование мочеточника не позволяет во всех случаях предупредить формирование «дорожки». Также неизвестно, является ли более сложным ведение больных со сформировавшейся «дорожкой» при помощи стента, чем без него. Неоднозначно исследователи относятся и к выжидательной и максимально агрессивной тактике при формировании «дорожки» в различных отделах мочеточника. Не установлены очередность и объем оказания лечебной помощи, равно как и режимы проведения ДУВЛ, меры профилактики и лечения возможных осложнений.

К середине 1990-х гг. был успешно внедрен в клиническую практику еще один способ контактного разрушения камней в мочеточнике – электромеханическая (баллистическая) литотрипсия при помощи специальной аппаратуры, получившей название «Lithoclast» (Electro-Medical System, Швейцария). Эта более простая и менее дорогая аппаратура оказалась высокоэффективной при различной плотности камней, локализующихся в средней и нижней трети мочеточника (случаев неудач и возрас-

тающей частоты осложнений не отмечалось).

Новые технологии лечения МКБ у детей

Весьма важным аспектом проблемы уrolитиаза является лечение детей при помощи современных технологий. Хотя принято считать, что МКБ является уделом взрослых пациентов, она встречается и у детей. Распространенность заболевания у детей существенно ниже, чем во взрослой популяции, и находится в пределах от 1 до 3%. Распространенность, клинические характеристики, состав камней у детей весьма вариабельны в зависимости от географических регионов и исторических периодов. В некоторых регионах мира, включая Индию, Восточную Европу, Средний Восток, Юго-Восточную Азию и, как ни удивительно, некоторые области США, детский уrolитиаз является эндемичным образованием, достигая 15%. Хотя причины высокой заболеваемости уrolитиазом в указанных районах объяснить затруднительно, их связывают с социально-культурными факторами, общими для развивающихся стран, хотя это и не объясняет ее высокую встречаемость в ряде областей США, а в последние годы – и в Великобритании. Мальчики, согласно статистике, и заболевают раньше, и болеют в 1,3–2,1 раза чаще, чем девочки. При этом особенно значимо это различие у новорожденных и детей в возрасте от 7 до 9 лет. Камни у детей чаще носят вторичный характер, проявляясь на фоне пороков развития верхних и нижних мочевых путей, тубулопатий, хронического пиелонефрита, тогда как так называемый идиопатический нефролитиаз имеет место только у 10–15% обследованных.

Сообщение об успешном применении ДУВЛ у детей впервые было опубликовано D.M. Newman et al. в 1986 г. В России первая успешная литотрипсия была проведена в НИИ урологии МЗ РФ в

1988 г. ребенку 2-х лет с двусторонними камнями почек. Из особенностей литотрипсии в педиатрической практике следует отметить меньшую, чем у взрослых, плотность конкрементов, более высокую эластичность мочеточника, что способствует произвольному отхождению даже крупных осколков разрушенного камня без развития обструкции верхних мочевых путей. Наибольший мировой опыт применения ДУВЛ у детей накоплен в НИИ урологии МЗ РФ, где пролечено более 1200 детей с различными формами МКБ в разных возрастных группах. В МОНИКИ первое клиническое применение ДУВЛ у ребенка 1,5 лет с двусторонним коралловидным нефролитиазом датировано ноябрем 1989 г. С того времени высокотехнологичные методы лечения МКБ применены более чем у 300 пациентов в возрасте от 11 мес. до 18 лет.

Результаты отдаленных исследований не выявили каких-либо травматических повреждений растущей детской почки. Данное обстоятельство позволило расширить показания к применению ДУВЛ в качестве монотерапии коралловидной формы нефролитиаза, которая встречается у 3–19% детей. Последнее обстоятельство особенно оправданно в контексте внедрения миниатюрного эндоскопического оборудования, позволяющего надежно решать возникающие осложнения у пациентов даже младшей возрастной группы. К особенностям литотрипсии у детей следует также отнести повышенные меры защиты организма от ионизирующего излучения и негативных последствий воздействия ударной волны на морфологически и функционально незрелые ткани и органы, а также тщательность анестезиологического обеспечения. Учет этих факторов позволил успешно применять современные технологии лечения МКБ у детей начиная с 9 мес. жизни. Имеется сообщение об успешном применении литотрипсии даже у 4-месячного младенца.



Социально-экономические аспекты лечения уролитиаза

На протяжении последних лет у пациентов с МКБ применяется минимально инвазивное лечение. Фактически все камни в естественных или подвергшихся реконструкции мочевых путях, вне зависимости от плотности, размера и локализации конкремента, могут надежно контролироваться при помощи ДУВЛ и различных видов эндоскопических процедур. В 1980-х гг. урологи исходили из предпосылки минимальных инвазивности и вреда при формировании показаний к индивидуальному способу лечения. Первоначальная эйфория от применения новейших лечебных технологий уступила место трезвому анализу полученных результатов, а на смену ретроспективным исследованиям пришли проспективные рандомизированные. Полученные данные показали, что, вопреки доминирующему представлению, ДУВЛ, ЧНЛТ и уретероскопия не могут одинаково успешно решать все виды проблем, связанных с камнем в почках. Проблемой 1990-х гг. для урологов всего мира явилось обеспечение оптимального лечения пациентов в рамках новых социально-экономических границ, определяемых правительством конкретного государства. Это в свою очередь означает риск того, что выбор метода терапии будет в первую очередь основываться на анализе результатов лечения и оценке его стоимостной эффективности. Принятие подобных решений актуально и для современной России, ибо при переходе на страховую форму организации здравоохранения политика страховых компаний, направленная на получение максимального эффекта в максимально короткие сроки и при минимальных финансовых издержках, может сказаться на свободе выбора урологом способа лечения больных МКБ.

Место и значимость открытого оперативного лечения МКБ на современном этапе

В контексте изложенного выше материала находится вопрос о месте и роли открытых оперативных вмешательств при МКБ на современном этапе развития урологии. С 1990-х гг. открытое оперативное удаление мочевых камней стало играть ограниченную роль. Частота проведения открытых операций повсеместно снизилась до 5–10%, а в отдельных случаях составляла 2,5%. Они применяются главным образом при неудачах малоинвазивных технологий, а также в случае возникновения осложнений ДУВЛ, ЧНЛТ и уретероскопии. В настоящее время также разрабатываются новые оперативные доступы и принципы хирургического лечения коралловидного нефролитиаза как в виде самостоятельной лечебной опции, так и в качестве одного из этапов сочетанной терапии. Применение открытого вмешательства большинством урологов, безусловно, считается оправданным при необходимости выполнения коррекции анатомических пороков верхних и нижних мочевых путей. Резекция почки и нефрэктомия также являются лечебными опциями при нефролитиазе. Вместе с тем следует отметить явный перекос в сторону увлечения новейшими технологиями. Мы согласны с утверждением о том, что в последние годы рассмотрению подлежала только дистанционная литотрипсия, которая является лишь составной частью лечения уролитиаза, и вовсе не рассматривались открытые вмешательства. И это притом, что в определенных обстоятельствах открытые операции продолжают оставаться альтернативой (подчас единственной) эндоурологическим вмешательствам.

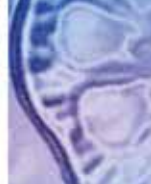
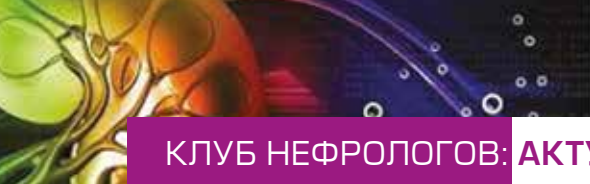
Технологические достижения последнего времени в перспективе могут значительно видоизменить существующие сегодня стереотипы поведения при выборе лечебной тактики у больных уролитиазом. Современная роль лапароскопии в лечении МКБ пока ограничена определенными рамками, однако сообщения о ее

успешном применении при камнях в мочеточниках и почках, в т.ч. коралловидных, при тазовой дистопии почек, в т.ч. у детей, вселяют определенный оптимизм.

Основные осложнения применения современных технологий лечения МКБ

Неизбежным следствием любого лечения являются осложнения, которые могут быть связаны как непосредственно с применяемой методикой, так и с неправильным определением показаний, неадекватным и несвоевременным назначением дополнительных манипуляций, направленных, в частности, на устранение обструкции и купирование острого пиелонефрита и т.д. Осложнения могут сопровождать само лечение (ДУВЛ, ЧНЛТ, уретероскопия) или развиваться в различные сроки после его выполнения.

При экспериментах на животных показано, что после ДУВЛ имеют место ближайшие и отдаленные повреждения почечной паренхимы, окружающих почку органов и тканей. Существует прямая зависимость влияния ДУВЛ на степень острого повреждения почки. Такие острые биоэффекты ударных волн тщательно изучены в нескольких экспериментальных исследованиях с использованием различных животных моделей. Так, у крыс, получивших от 1000 до 2000 импульсов, отмечена легкая или умеренная кровоточивость в течение 24 ч. после осуществленного воздействия. Гистологически обнаружены вакуолизация, дилатация и частичная атрофия тубулярного эпителия. При высоких дозах воздействия имел место спорадический тубулярный некроз. Наиболее общими острыми проявлениями повреждения почки были гематомы на границе коркового и мозгового слоев вследствие разрыва междольевых и дугообразных вен. У собак подобные изменения обнаружены спустя 48 ч. после ДУВЛ. Артериальная васкуляризация была также нарушена, причем степень ее изменялась от полной окклюзии дугообразной артерии до легкой экстравазации афферентной артериолы и клубочковых капилляров. Харак-



тер и степень повреждения почечной паренхимы в отдаленные сроки определяются параметрами ДУВЛ и возрастом. Проведенными в НИИ урологии МЗ РФ исследованиями в 2-х группах белых крыс было показано, что степень выраженности склеротических процессов в ткани почки в отдаленные сроки после ДУВЛ возрастала от мелких фокусов склероза до формирования массивных очагов соединительной ткани. Причем это напрямую зависело от увеличения параметров ударных волн, количества сеансов и сокращения промежутков между ними. Более того, при «жестких» режимах дробления даже после однократного сеанса ДУВЛ (300 импульсов) в интерстиции почек отмечалось наличие гемосидерина, что свидетельствовало о перенесенных интрамуральных гематомах. И, наконец, у половозрелых особей склеротические изменения были менее выражены, а площадь распределения гемосидерина также была меньше, чем у неполовозрелых.

В клинической практике морфологические изменения в почках варьируют от легкой контузии до больших размеров субкапсулярной или периренальной гематомы. Небольшое повреждение почки проявляется тотальной перемежающейся гематурией. В этой связи остается неясным, отражает ли гематурия эффективность проведенного сеанса ДУВЛ или она служит маркером неадекватности избранных параметров дробления. Магнитно-резонансная томография, а также рентгеновская компьютерная и ультразвуковая томография являются чувствительными методами выявления морфологических изменений после ДУВЛ. Эти изменения встречаются в 63–74% случаев и выражаются в потере кортико-медуллярной границы, периренальном отеке, а также субкапсулярной гематоме, кровоизлиянии в почечную кисту с одновременным снижением почечной функции. Одновременно отмечено снижение функции контралатеральной почки, не подвергавшейся воздействию ударной волны. Тем не менее

эти морфологические изменения регрессируют, а почечная функция со временем частично восстанавливается.

Поскольку акустические импедансы околопочечной клетчатки и других мягких тканей существенно различаются, имеется соблазн высказать гипотезу о том, что рассеивание и отражение ударных волн от поверхности клетчатки и мягких тканей отклоняет ряд ударных волн в сторону противоположной почки, вызывая ее повреждение. Теоретически противоположная почка и другие органы также могут быть повреждены ударными волнами, которые отражаются от поверхности камня. Очевидность последнего связывают с развитием артериальной гипертензии, частота возникновения которой, как это ни парадоксально, была существенно выше после ДУВЛ камней в мочеточниках, чем после литотрипсии камней в почках.

Хотя кратковременное повреждающее воздействие ДУВЛ переносится хорошо, существуют противоречивые точки зрения относительно возможных отдаленных последствий литотрипсии на почечную функцию и АД. Оказывает ли ДУВЛ какое-либо воздействие на АД? Этот основной вопрос породил бурный интерес и привел к противоречивым суждениям. В настоящее время в целом имеется несколько сообщений о возможности повышения АД после сеансов ДУВЛ, хотя работы других авторов данное обстоятельство не подтвердили. Имеется ли прямая или опосредованная взаимосвязь между ДУВЛ и развитием артериальной гипертензии? Согласно классической концепции реноваскулярной гипертензии в этом случае следовало бы ожидать повышения уровня ренина.

В последние годы появилось несколько новых концепций о роли ренин-ангиотензиновой системы. Например, отмечаются важность локальной тканевой продукции ангиотензина и открытие биологически активных пептидов, отличных от ангиотензина-2. Доказано, что секреция ренина опосредованно

стимулируется через ангиотензин веществом под названием «эндотелин», обладающим выраженным сосудосуживающим действием. Эндотелин существует в виде 3-х изомеров, и его выработка почечными клубочками, эндотелиальными и мезенхимальными клетками, клетками почечных канальцев индуцируется различными эффектами (сепсис, тканевые яды, нарушение кровотока и т.д.), в т.ч. и ДУВЛ. В достаточных концентрациях эндотелин-2 суживает эфферентные и афферентные артериолы и сокращает мезенхимальные клетки, снижая тем самым уровни почечного кровотока и гломерулярной фильтрации, играя важную роль в патогенезе острого тубулярного некроза и, возможно, формировании или усилении артериальной гипертензии. Максимальные уровни концентрации периферического ренина отмечены у молодых пациентов к 3-му дню после ДУВЛ, к исходу 5-х сут. возвращаются почти к нормальному состоянию. Прямой корреляции между количеством сеансов, напряжением генератора ударных волн и активностью секреции эндотелина и ренина к настоящему времени не установлено.

Причиной травмы почки может также служить преходящее после ДУВЛ повышение уровней ряда энзимов. Экстраренальные травмы весьма редки (менее 1%), к ним относятся эпизодически описываемые желудочно-кишечные эрозии, повреждение висцеральной плевры, печени, толстой кишки после применения малоинвазивных лечебных технологий.

Заключение

Необходимо отметить, что современные малоинвазивные методы лечения МКБ существенно расширили рамки применения и повысили эффективность лечения пациентов с различными клиническими формами МКБ. Данные лечебные технологии являются относительно безопасными, высокоэффективными, хотя и имеющими определенную контролируемую частоту осложнений. ■



Список литературы

1. Eisenberger F., Miller K., Rassweiler J. Stone Therapy in Urology. Stuttgart – New York, George Thieme Verlag, 1991. 173 p.
2. Whitfield H.N. The management of ureteric stones. Part 1: diagnosis // B.J.U. Int. 1999. Vol. 84. N8. P. 911–915.
3. Kandel L.B., Harrison L., McCullough D.L. Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy. Mount Kisco, New York. Future Pub. Co., inc., 1987. 386 p.
4. Simon G. Chirurgie der Nieren. 1. Gluckliche Extirpation einer Niere zur Heilung einer Harnleiter-Bauchfister. Erlangen. Enne, 1871.
5. Gentle D.L., Stoller M.L., Bruce J.E., Leslie S.N. Geriatric urolithiasis // J. Urol. 1997. Vol. 158. N6. P. 2221–2224.
6. Lingeman J.E., Mardis H., Kahnoski R. et al. Medical reduction of stone risk in a network of Treatment centers compared to research clinic // J. Urol. 1998. Vol. 160. N5. P. 1629–1634.
7. Pak C.Y.C. Role of medical prevention // J. Urol. 1989. Vol. 141. P. 798–801.
8. Vahlensieck W., Hesse A., Bach D. Zur Pravalenz des Harnsteinleidens in der Bundesrepublik Detschland // Urologe (B). 1980. Vol. 273. P. 6–8.
9. Vahlensieck W., Bach D., Hesse A. Inzidenz, Pravalenz und Mortalitat des Harnsteinleidens in der BRD // Helv. Clin. Acta. 1982. Vol. 49. P. 445–447.
10. Schneider H.J., Rugendorff E.W. Bedeutung der Nachsorge Harnsteinkranker im Zeitalter von extrakorporaler Stosswellentherapie, perkutane Litholapaxie und ureterorenoskopie // Urologe (B). 1986. Vol. 26. P. 23–27.
11. Ненашева Н.П., Поповкин Н.Н., Орлова Е.В., Носова Т.А. Динамика урологической заболеваемости по регионам Российской Федерации: Мат-лы пленума правления Рос. общ-ва урологов. Саратов, 1998. С. 215–216.
12. Тиктинский О.Л. Уролителиаз. Л.: Медицина, 1980. 192 с.
13. Хурцев К.В. Современные методы лечения и прогноз функционального состояния почек у больных коралловидным нефролитиазом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1993. 19 с.
14. Фомичев И.Л. Материалы к изучению эндемического нефролитиаза в Московской области: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1973. 200 с.
15. Павлов С.М. Лечение больных с двухсторонним нефролитиазом дистанционной литотрипсией. М., 1997. 24 с.
16. Agraval M.S., Aron M., Asopa H.S. Endourological renal salvage in patients with calculus nephropathy and advanced uremia // B.J.U. Int. 1999. Vol. 84. N3. P. 252–256.
17. Kočvara R., Plasgura P., Petrič A. et al. A prospective study of nonmedical prophylaxis after a first kidney stone // B.J.U. Int. 1999. Vol. 4. P. 393–398.
18. Gupta M., Bolton D.M., Gupta P.N., Stoller M.L. Improved renal function following aggressive treatment of urolithiasis and concurrent mild to moderate renal insufficiency // J. Urol. 1994. Vol. 152. P. 1086–1090.
19. Аполихин О.И., Сивков А.В., Гушин Б.Л. Перспективы технологического развития современной урологии: Мат-лы 9-го Всерос. съезда урологов. Курск, 1997. С. 181–200.
20. Lingeman J.E., Preminger G.M. New Developments in Management of Urolithiasis. New York, Tokyo. Igaku-Shoin, 1996. 202 p.
21. Fuchs E.F., Brewer J. Ureteral stent complications // J. Urol. 1990. Vol. 143. N4. P. 269.
22. Дзеранов Н.К. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия в лечении мочекаменной болезни: Автореф. дис... докт. мед. наук. М., 1994. 30 с.
23. Дутов В.В. Современные аспекты лечения некоторых форм мочекаменной болезни: Автореф. дис... докт. мед. наук. М., 2000. 44 с.
24. Paik M.L., Wainstein M.A., Spirnak J.P. et al. Current indication for open stone surgery in treatment of renal and ureteral calculi // J. Urol. 1998. Vol. 159. N2. P. 374–378.
25. Трапезникова М.Ф., Дутов В.В. Современные аспекты экстракорпоральной литотрипсии // Урол. и нефрол. 1999. №1. С. 12–16.
26. Олексюк И.И. Прогнозирование результатов дистанционной ударно-волновой литотрипсии и рецидивного камнеобразования у больных с мочекаменной болезнью: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 1997. 18 с.
27. Лопаткин Н.А., Дзеранов Н.К. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия спустя 10 лет: Мат-лы пленума правления Всерос. общ-ва урологов. Екатеринбург, 1996. С. 313–323.
28. Zanetti G., Seveso M., Mintanari E. et al. Renal stone fragments following shock wave lithotripsy // J. Urol. 1997. Vol. 158. N2. P. 352–355.
29. Kamihira O., Ono Y., Katoh N. et al. Long-term stone recurrence rate after extracorporeal shock wave lithotripsy // J. Urol. 1996. Vol. 156. N4. P. 1267–1271.
30. Segura J.W., Preminger G.M., Assimos D.G. et al. Nephrolithiasis clinical guidelines panel summary report on the management of staghorn calculi // J. Urol. 1994. Vol. 151. P. 1648–1654.
31. Streem S.B., Geisinger M.A., Risius B. et al. Endourologic «sandwich» therapy for extensive staghorn calculi // J. Endourol. 1987. Vol. 1. P. 253–258.

Впервые опубликовано в «Русском медицинском журнале», 29/2014.

Эффективность ТУР после комбинированной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы больших размеров



Садыков Н.М., Кан М.Г.

Павлодарская областная больница им. Г. Султанова, г. Павлодар

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одним из частых заболеваний мужчин пожилого и старческого возраста. В связи с тенденцией к увеличению продолжительности жизни, число пациентов, страдающих ДГПЖ, неуклонно увеличивается [1]. Широкое использование альфа-1-адреноблокаторов в режиме монотерапии также способствуют увеличению больных с большими (>80 см³) размерами простаты. В настоящее время около 30–40% мужчин, страдающих ДГПЖ, подвергаются оперативному лечению [2, 3]. Известно, что у больных с большими объемами ДГПЖ преобладают обструктивные симптомы, имеется повышенный риск прогрессирования заболевания и развития осложнений, высока вероятность оперативного вмешательства. Одним из способов снижения риска развития осложнений трансуретральной резекции (ТУР) у таких больных является применение перед операцией ингибиторов 5-альфа-редуктазы. При этом достигается уменьшение объема простаты, снижение плотности сосудов за счет ингибирования сосудистого эндотелиального фактора, что позволяет уменьшить объем интраоперационной кровопотери [4, 5, 6]. Также известно, что альфа-1-адреноблокаторы (Тениза 0,4) снижают тонус гладкой мускулатуры простаты, шейки мочевого пузыря и уретры при ДГПЖ, улучшают функцию мочевого пузыря путем активации кровотока и обменных процессов в детрузоре [1]. В настоящее время окончательно не решен вопрос о выборе оптимального срока применения комбинированной терапии перед ТУР у больных ДГПЖ больших размеров.

Целью нашего исследования являлась оценка эффективности и безопасности продолжительного (6 мес.) применения комбинированной терапии для подготовки к ТУР у пациентов с большой массой ДГПЖ.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 42 больных с ДГПЖ,

которые в течение 6 месяцев перед ТУР получали финастерид в дозе 0,5 мг и тамсулозин (Тениза) в дозе 0,4 мг в сутки. Группу сравнения составили 39 больных ДГПЖ с аналогичными объемами предстательной железы, которые перед ТУР не получали комбинированную терапию. Средний возраст больных основной группы составлял 65,3±5,2 года, а груп-

пы сравнения 63,5±4,8 года. Клинические проявления болезни, объем предстательной железы у больных обеих групп были аналогичными (табл. 1). В исследование не вошли пациенты с сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации, ранее оперированные на нижних мочевых путях, с подозрением на рак простаты, коагулопатиями и отказавшиеся

Таблица 1. Результаты обследования больных ДГПЖ до комбинированной терапии перед ТУР

Показатели	Основная группа (n=34)	Группа сравнения (n=30)
IPSS, баллы	27,8±3,5	28,2±3,1
QoL, баллы	4,9±0,8	4,8±0,6
Объем простаты, см ³	89,2±10,3	88,6±8,4
Кол-во остаточной мочи	88,6±9,2	85,9±10,2
Уровень ПСА, нг/мл	5,86	5,78

Таблица 2. Результаты комбинированной терапии больных ДГПЖ основной группы

Показатели	До лечения	После лечения
IPSS, баллы	27,8±3,5	20,9±4,8
QoL, баллы	4,9±0,8	3,8±0,6
Объем простаты, см ³	89,2±10,3	76,5±5,2
Кол-во остаточной мочи	88,6±9,2	72,3±8,7
Уровень ПСА, нг/мл	5,86	3,44

Таблица 3. Результаты ТУР ДГПЖ в основной и контрольной группах

Показатели	Основная группа (n=42)	Группа сравнения (n=39)
Длительность операции, мин.	47,6	68,5
Масса резецированной ткани, г	58,35±8,72	64,25±12,6
Кровопотеря, мл	110±15	225±21
Длительность дренирования мочевого пузыря уретральным катетером, час.	43,5	56,3

от оперативного лечения. Пациентам сообщалось о цели комбинированного лечения – выполнить ТУР ДГПЖ в более лучших условиях и с меньшим риском развития осложнений с учетом сопутствующих заболеваний.

Положительный эффект от предварительного комбинированного лечения финастеридом и тамсулозином в течение 6 месяцев был достигнут у всех больных основной группы.

У пациентов основной группы объем простаты уменьшился на 14,2%, количество остаточной мочи уменьшилось на 18,4%, а уровень общего ПСА снизился на 41,3%. Показаниями к ТУР ДГПЖ являлись сохраняющаяся умеренная симптоматика по шкале IPSS. При этом случаев острой задержки мочи, гематурии, инфекций мочевыводящих путей отмечено не было (табл. 2).

Больным обеих групп была выполнена монополярная ТУР ДГПЖ на оборудовании фирмы «K.Storz» с диаметром тубуса 26Ch. Операцию выполняли под спинномозговой анестезией. После операции пациенты обеих групп принимали тамсулозин (Тениза) 0,4 мг 1 раз в сутки в течение 2-х месяцев. Проведен сравнительный анализ длительности операции, объема резецированной ткани, объема интраоперационной кровопотери, длительности дренирования мочевого пузыря уретральным катетером, характера осложнений и результатов лечения в группах.

Как видно из табл. 3, у больных основной группы было резецировано достоверно меньше количество аденоматозной ткани, на что ушло меньше времени по сравнению с контрольной. ТУР

ДГПЖ больным основной группы проходила с меньшим объемом кровопотери, чем в контрольной – 110±15 мл и 225±21 мл соответственно. Длительность дренирования мочевого пузыря уретральным катетером после операции составила 43,5 и 56,3 часов соответственно.

В основной группе показаний к гемотрансфузии во время операции и в послеоперационном периоде не было, тогда как у 1 (2,5%) больного контрольной группы наблюдалось послеоперационное кровотечение, потребовавшее проведения гемотрансфузии.

Начало ТУР-синдрома было отмечено у одного (2,5%) больного контрольной группы, которое было купировано в отделении интенсивной терапии – реанимации. Также у одного (2,5%) больного контрольной группы в

Таблица 4. Послеоперационные осложнения ТУР у больных с ДГПЖ основной и контрольной групп

Осложнения	Основная группа (n=42)	Группа сравнения (n=39)
Ранние:		
Кровотечение в раннем послеоперационном периоде	–	1 (2,5%)
Острая задержка мочи	1 (2,4%)	2 (5,1%)
Острый эпидидимоорхит	–	2 (5,1%)
Острый простатит	–	2 (5,1%)
Поздние:		
Склероз шейки мочевого пузыря	1 (2,4%)	3 (7,7%)
Стриктура уретры	1 (2,4%)	2 (5,1%)
Недержание мочи	–	1 (2,5%)

Таблица 5. Отдаленные результаты ТУР ДГПЖ у больных основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа (n=34)	Группа сравнения (n=30)
IPSS, баллы	3,1±1,2	3,4±1,4
QoL, баллы	2,20±0,58	2,85±0,53
Объем простаты, см ³	20,95±0,68	21,55±0,78
Кол-во остаточной мочи	9,25	10,63
Уровень ПСА, нг/мл	1,04	1,73

послеоперационном периоде развилась картина тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии, которая была купирована тромболитической терапией.

Результаты

Предварительно проведенная комбинированная терапия ДГПЖ финастеридом и тамсулозином в течение 6 мес. позволила выполнить ТУР пациентам основной группы в более лучших условиях и с меньшим числом осложнений (табл. 4).

Ранние осложнения в виде кровотечения, острой задержки мочи, острого эпидидимита и острого простатита отмечены у 7 (17,9%) больных контрольной группы, тогда как был только 1 (2,4%) случай острой задержки мочи в основной группе.

Анализ поздних осложнений также свидетельствует об их меньшем числе в основной группе: по одному случаю стриктуры уретры и склероза шейки мочевого пузыря – 4,7%, против 6 (15,4%) в контрольной группе (2 случая стриктуры уретры, 3 –

склероза шейки мочевого пузыря и 1 – недержания мочи).

Отдаленные результаты ТУР ДГПЖ оценены через 6 мес. у 34 (80,1%) пациентов основной и 30 (76,9%) пациентов контрольной групп и были сопоставимыми (табл. 5).

Обсуждение

У больных с большой массой ДГПЖ преобладают obstructивные симптомы, высок риск прогрессирования заболевания и развития осложнений. Консервативная терапия не всегда позволяет достигнуть желаемого результата, сохраняется obstructивная симптоматика и показания к оперативному лечению. Оперативное лечение у таких больных сопряжено с серьезными интра- и послеоперационными осложнениями.

При этом возрастает роль предоперационной подготовки. Известны работы о краткосрочных курсах терапии ингибитором 5-альфа-редуктазы финастеридом у больных ДГПЖ с целью уменьшения её объемов и снижения плотности сосудов простаты

с хорошими результатами последующей ТУР (4–6).

Нами после комбинированной терапии с применением финастерида в течение 6 месяцев отмечено уменьшение объема простаты на 14,2%, длительность ТУР ДГПЖ у этих больных была на 30,5% времени меньше, чем в контрольной группе. Также значительно меньше был объем интраоперационной кровопотери, число ранних и поздних осложнений.

Заключение

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что комбинированная терапия финастеридом и тамсулозином у больных ДГПЖ в течение не менее 6 месяцев позволяет выполнить ТУР за более короткое время, в лучших условиях и гораздо меньшим числом осложнений. Следует также отметить, что за время проведения предварительной комбинированной терапии, больные ДГПЖ имели возможность лучше подготовиться к операции с учетом сопутствующей патологии. ■

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

ТЕНИЗА

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 17.10.2012 г. №785

Торговое название

Тениза

Международное непатентованное название

Тамсулозин

Лекарственная форма

Капсулы с модифицированным высвобождением 0,4 мг

Состав

Одна капсула содержит **активное вещество:** тамсулозина гидрохлорида 0,4 мг, **вспомогательные вещества:** **ядро пеллет:** целлюлоза микрокристаллическая, сополимер кислоты метакриловой и этилакрилата (1:1) 30% дисперсия, полисорбат – 80, натрия лаурилсульфат, триэтилцитрат, тальк, вода очищенная, **оболочка пеллет:** сополимер кислоты метакриловой и этилакрилата (1:1) 30% дисперсия, полисорбат – 80, натрия лаурилсульфат, тальк, триэтилцитрат, вода очищенная, **состав корпуса капсулы:** железа (III) оксид красный (E172), титана диоксид (E171), железа (III) оксид желтый (E172), желатин, **состав крышки капсулы:** индигокармин (E132), железа (III) оксид черный (E172), титана диоксид (E171), железа оксид (III) желтый (E172), желатин, **состав чернил для нанесения на оболочку капсул:** шеллак глазированный 45% (20% этерифицированный в этаноле), железа (III) оксид черный (E172), спирт н-бутиловый, вода очищенная, пропиленгликоль, этанол безводный, спирт изопропиловый, раствор аммиака 28%.

Описание

Твердые желатиновые капсулы (размер №2), продолговатой формы, заполненные белыми или почти белыми пеллетами. Корпус капсул – оранжевого цвета, крышка – светло-зеленого цвета, имеют поперечную черную полосу на каждой части капсулы. На крышке капсулы черными чернилами нанесено «TSL 0,4».

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Альфа-адреноблокаторы. Код АТХ G04CA02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

После приема внутрь тамсулозин быстро и практически полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Биодоступность препарата около 100% от принятой дозы. После однократного приема внутрь 0,4 мг препарата его максимальная концентрация в плазме крови достигается через 6 часов. Связь с белками плазмы крови – 99%, объем распределения небольшой (около 0,2 л/кг). Тамсулозин и его метаболиты главным образом выводятся с мочой, при этом приблизительно около 9% препарата выделяется в неизменном виде.

Период полувыведения препарата при однократном приеме 0,4 мг после еды составляет 10 часов, при многократном – 13 часов.

Фармакодинамика

Тениза является специфическим блокатором постсинаптических альфа_{1A}-адренорецепторов, находящихся в гладкой мускулатуре предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатической части уретры. Тениза улучшает отток мочи, увеличивает скорость потока мочи и снижает уровень симптомов заболевания.

Способность Тенизы воздействовать на альфа_{1A}-адренорецепторы в 20 раз превосходит её способность взаимодействовать с альфа_{1B}-адренорецепторами, которые распо-

жены в гладких мышцах сосудов.

Благодаря высокой селективности, Тениза не вызывает клинически значимого снижения системного артериального давления, как у пациентов с гипертензией, так и у пациентов с нормальным исходным артериальным давлением.

Показания к применению

– доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

Способ применения и дозы

Внутрь по 1 капсуле 1 раз в сутки после завтрака. Капсулу проглатывается целиком, запивая стаканом воды, в положении сидя или стоя (не лежа). Капсулу не рекомендуется разжевывать, так как это может повлиять на скорость высвобождения препарата. Капсулы нельзя разламывать или открывать. Курс лечения определяется индивидуально.

Побочные действия

Часто (≥1% – <10%)

– головокружение, головная боль

Нечасто (≥0,1% – <1%)

– усиленное сердцебиение

– ортостатическая гипотония

– ринит

– тошнота, рвота, запор, диарея

– сыпь, зуд, крапивница

– ретроградная эякуляция

– астения

Редко (≥0,01% – <0,1%)

– обморок

– ангионевротический отек

– приапизм

– описаны случаи интраоперационной нестабильности радужной оболочки глаз при операции по поводу катаракты у пациентов, длительно применявших тамсулозин

Противопоказания

- гиперчувствительность к тамсулозину или любому другому компоненту препарата
- выраженная печеночная недостаточность
- ортостатическая гипотензия (в том числе в анамнезе)
- запланированная операция по поводу катаракты
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

При одновременном применении Тенизы с циметидином отмечено некоторое повышение концентрации тамсулозина в плазме крови, а с фуросемидом – снижение концентрации, однако это не требует изменения дозы Тенизы, поскольку концентрация препарата остается в пределах нормального диапазона. Диклофенак и варфарин могут увеличивать скорость выведения Тенизы. Совместный прием с другими антагонистами α₁-адренорецепторов может приводить к снижению артериального давления.

Особые указания

Как и при использовании других альфа₁-адреноблокаторов, при лечении препаратом в отдельных случаях может наблюдаться снижение АД, которое иногда может привести к обморочному состоянию. При первых признаках ортостатической гипотензии (головокружение, слабость) пациент должен сесть или лечь и оставаться в этом положении до тех пор, пока признаки не исчезнут.

При оперативных вмешательствах по поводу катаракты на фоне приема препарата возможно развитие синдрома интраоперационной нестабильности радужной оболочки глаза (синдром узкого зрачка), что необходимо учитывать хирургу для предоперационной подготовки пациента и при проведении операции. Прекращение приема препарата за 1–2 недели до операции.

Прежде чем начать терапию препаратом Тениза, пациент должен быть обследован, с тем, чтобы исключить наличие других заболеваний, которые могут вызывать такие же симптомы, как и доброкачественная гиперплазия простаты. Перед началом лечения и регулярно во время терапии должно выполняться пальцевое ректальное обследование



и, если требуется, определение специфического антигена простаты (PSA). В случае развития ангионевротического отека необходимо прекратить прием Тенизы и проводить контроль за состоянием пациента до исчезновения отеков. При почечной недостаточности не требуется снижения дозы; при наличии у пациента тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 10 мл/мин.) назначение тамсулозина необходимо проводить с осторожностью. При незначительной и умеренной степени печеночной недостаточности не требуется коррекции режима дозирования. *Особенности влияния на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и другими потенциально опасными механизмами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Передозировка

Симптомы: резкое снижение артериального давления, компенсаторная тахикардия.

Лечение: симптоматическое. Артериальное давление и частота сердечных сокращений могут восстановиться при принятии больного горизонтального положения. При отсутствии эффекта можно применить лекарственные средства, увеличивающие объем циркулирующей крови, и, если необходимо, сосудосуживающие лекарственные средства. Необходимо контролировать функцию почек. Диализ неэффективен, так как тамсулозин интенсивно связывается с белками плазмы. Для предотвращения дальнейшего всасывания препарата целесообразно промывание желудка, прием активированного угля или осмотического слабительного, например, натрия сульфата.

Форма выпуска и упаковка

Капсулы с модифицированным высвобождением 0,4 мг. По 10 капсул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной; или в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПЭ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной. По 3 контурных упаковки вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше +25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

4 года. Препарат не следует применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Синтон Хиспания С.Л., Испания для АО «Активис Групп», Исландия
Castello, 1, Poligono las Salinas, 08830 Sant Boi de Llobregat / Кастелло, 1, Полигоно лас Салинас, 08830 Сант Бои де Ллобрегат, Испания

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

Представительство «Активис Интернешнл Лтд.» в г. Алматы Республика Казахстан, 050009, г. Алматы, ул. Муканова, 241, офис 1а.
Тел./факс: 8 (727) 313-74-30, 313-74-31, 313-74-32;
Электронный адрес: actavis@actavis.kz;
сайт: www.actavis.com

Спазмекс в лечении нарушений мочеиспускания при дисциркуляторной энцефалопатии



Дущанова Г.А.

Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г. Шымкент

Нейрогенные расстройства акта мочеиспускания являются характерным проявлением демиелинизирующих, сосудистых, нейродегенеративных заболеваний нервной системы [1]. Проявляясь в виде симптомов нижних мочевых путей, расстройства мочеиспускания значительно снижают качество жизни больных, а в некоторых случаях могут стать причиной летального исхода. Частота симптомов нижних мочевых путей находится в прямой зависимости от распространенности основного заболевания. Одним из наиболее распространенных клинических синдромов, сопровождающих заболевания головного мозга, является гиперактивный мочевой пузырь.

Для этого синдрома характерно наличие ирритативной симптоматики, частота которой варьирует в зависимости от характера неврологического заболевания, его стадии и отделов головного мозга, регулирующих нормальное мочеиспускание, вовлеченных в патологический процесс. Характерными для него являются следующие симптомы:

- поллакиурия – учащенное мочеиспускание, более 5-8 раз;
- ноктурия (никтурия – устаревшее) – пробуждение в ночное время суток для мочеиспускания, при учащенном дневном мочеиспускании;
- ноктурия при неучащенном дневном мочеиспускании;
- наличие императивных (повелительных) позывов на мочеиспускание;
- эпизоды императивного недержания мочи;
- использование специальных гигиенических прокладок и памперсов в связи с расстройством мочеиспускания;
- ограничение питьевого режима в связи с расстройством мочеиспускания.

Полиморфизм клинических про-

явлений обусловлен в первую очередь разнообразием патогенетических механизмов, формирующих этот синдром. При инсульте значение может иметь ишемическое поражение высших лобных, подкорковых и стволовых центров мочеиспускания; при ДЭ возникает дискоординация этих центров, обусловленная сосудистой демиелинизацией центральных нервных проводников (лейкоареоз).

Основной задачей нейроурологического направления является изучение механизмов нарушения мочеиспускания при неврологических заболеваниях, разработка лечебных рекомендаций для их коррекции. За последнее десятилетие достигнут определенный успех в изучении нарушений мочеиспускания при рассеянном склерозе, болезни Паркинсона, остром нарушении мозгового кровообращения [2, 3, 4]. В то же время остаются мало изученными вопросы, связанные с диагностикой и лечением нейрогенных нарушений мочеиспускания при хронических сосудистых заболеваниях головного мозга, которые являются одной из наиболее частых причин стойкой инвалидизации пациентов. Дисциркуляторная энцефалопатия, разви-

вающаяся при множественных очаговых и/или диффузных поражениях мозга, обусловлена длительной недостаточностью мозгового кровообращения и/или повторными эпизодами дисциркуляции, протекающими как с острой симптоматикой, так и субклинически [5]. К числу инвалидирующих проявлений хронических нарушений мозгового кровообращения наряду с когнитивными нарушениями, расстройствами функции ходьбы относят функциональные (нейрогенные) нарушения мочеиспускания, которые вызывают резкое снижение качества жизни больных. Частота расстройств мочеиспускания при дисциркуляторной энцефалопатии составляет 67%, наиболее распространенной формой нарушения мочеиспускания при хронической сосудистой недостаточности головного мозга является недержание мочи, встречающееся у 48,8% пациентов [6].

В остром периоде инсульта у 40% больных имеются расстройства мочеиспускания, а в восстановительный и резидуальный лишь у 20% пациентов отмечается преимущественно ирритативная симптоматика. Это обусловлено исчезновением

ишемической полутени (пенумбры), окружающей очаг некроза и локальной ревазкуляризации зон головного мозга, контролирующего мочеиспускание и вовлеченных в патологический процесс в острый период инсульта.

В настоящей работе представлены данные комплексного клинико-лабораторного, инструментального обследования и лечения 33 больных с дисциркуляторной энцефалопатией, имеющих функциональные нарушения акта мочеиспускания. Диагноз у обследованных нами больных устанавливался в условиях неврологического стационара на основании данных клинических и параклинических методов обследования. На этапе неврологического обследования особое внимание обращалось на состояние функции равновесия и ходьбы, наиболее часто страдающих при ДЭ. Основными дополнительными методами диагностики ДЭ явились нейровизуализационные (МРТ и КТ головного мозга) и нейропсихологические методы исследования.

Большинство обследуемых больных были пожилого и старческого возраста. Ведущим фактором риска выявленной у обследованных нами больных была артериальная гипертония (78%), которая в большинстве случаев была причиной развития ДЭ.

Всем больным было проведено урологическое обследование, которое включало сбор анамнеза и жалоб, ведение и анализ дневника мочеиспускания, общий осмотр, проведение клинического анализа мочи, биохимических исследований крови, бактериологического исследования мочи. Суточный режим мочеиспусканий оценивали на основании ежедневного дневника, который самостоятельно велся больными под контролем врача. Дневник мочеиспусканий отражал количество и, по возможности, объем мочеиспусканий в дневное и ночное время.

В настоящее время для лечения нарушений акта мочеиспускания у больных с нейрогенными расстройствами мочеиспускания широко применяются средства фармакотерапии. По мнению ряда авторов, при-

оритетной группой лекарственных средств, применяемых в этих случаях, являются антихолинергические препараты, которые обладают разной степенью органной специфичности и избирательности в отношении М1-М5 подтипов мускариновых холинорецепторов мочевого пузыря, блокируя последние [7].

Нами изучена эффективность антихолинергического препарата тропия хлорида – Спазмекса у больных с дисциркуляторной энцефалопатией, который назначали по 5 мг 3 раза в день на фоне проводимой стандартной, базисной терапии вазоактивными и нейропротективными средствами. Наблюдения проводили в течение 6 месяцев.

У всех наблюдаемых больных ДЭ отмечались расстройства мочеиспускания (100%). При характеристике клиники нарушений мочеиспусканий нами использовалась классификация, в которой представлено выделение ирритативных и обструктивных симптомов [8]. Под ирритативными понимают симптомы нарушения накопительной функции, а под обструктивными – симптомы нарушения функции опорожнения. В том случае, если у больного имеются оба вида патологических симптомов, проявления считаются смешанными.

В клинической картине у пациентов с ДЭ преобладало сочетание ирритативных симптомов: отмечалась изолированная ноктурия в 39% случаев, поллакиурия в сочетании с ноктурией у 11% больных, императивные нарушения мочеиспускания у 30% больных. Также необходимо отметить, что у подавляющего большинства больных ДЭ признаки функционального нарушения мочевого пузыря явились одним из ранних симптомов наряду с когнитивным дефицитом. По мере нарастания неврологического дефицита пациенты ДЭ отмечали ухудшение симптоматики со стороны мочевого пузыря.

Вероятнее всего в возникновении смешанной ирритативной симптоматики могут иметь определенное значение широкое применение у больных ДЭ антигипертензивных

лекарственных средств, обладающих мочегонным эффектом, а также ишемическое повреждение высших корковых центров мочеиспускания.

При изучении качества жизни вследствие нарушения мочеиспускания выявлено, что ирритативная симптоматика, особенно императивное недержание мочи доставляла наибольший дискомфорт и снижала качество жизни больных дисциркуляторной энцефалопатией.

Применяемые в настоящее время средства патогенетической терапии хронических нарушений мозгового кровообращения (антигипертензивные и нейропротективные средства), стабилизируя течение основного заболевания, оказывают позитивное воздействие на многие клинические проявления неврологического дефицита, однако не оказывают заметного положительного влияния на течение функциональных расстройств мочевого пузыря. Основным видом лечения мочеиспускания является фармакотерапия, главным образом направленная на снижение сократительной активности детрузора и увеличение функциональной емкости мочевого пузыря. К наиболее часто используемым группам препаратов симптоматической терапии ирритативных симптомов нижних мочевых путей относятся антихолинергические средства, обладающие преимущественно действием на периферический отдел нервной системы. Принято считать, что в основе нарушений функции мочевого пузыря лежит нарушение регуляции сократительной активности гладких миоцитов мочевого пузыря, что проявляется детрузорной гиперактивностью в виде непроизвольных сокращений детрузора. Предполагают, что ведущим механизмом детрузорной гиперактивности является активация мускариновых М3 рецепторов, расположенных на гладких миоцитах детрузора. Однако в последние годы появились данные о том, что в патогенезе нейрогенных расстройств мочеиспускания играют роль не только М3 рецепторы детрузора, но также и другие типы мускариновых рецепторов, расположенных не только в детрузоре, но и

на клетках уротелия и в субуротелиальном пространстве [9].

Антихолинергические средства рассматриваются в настоящее время в качестве препаратов первой линии в лечении симптомов нижних мочевых путей. Однако ни один из традиционно применяемых препаратов (оксибутинин, пропантелин и др.) не отвечает в полной мере современным требованиям, часто вызывают побочные эффекты, что ограничивает их применение, особенно у геронтологических больных. Поэтому представляет интерес изучение у больных с хроническими нарушениями мозгового кровообращения с симптомами нижних мочевых путей новых антихолинергических средств: Спазмекса (троспия хлорид), не проникающего через гематоэнцефалический барьер. Подтверждением эффективности троспия хлорида в лечении больных с нейрогенными нарушениями мочевого пузыря служит его длительное, более 20 лет, применение в Европе и одобрение FDA для применения в США в последние годы. Троспия хлорид обладает очевидными преимуществами: наибольшее среди всех антимускариновых препаратов сродство к M2/M3 мускариновым рецепторам, отсутствие метаболизма в печени и конкуренции с другими лекарственными средствами, слабое проникновение через гематоэнцефалический барьер и невысокая частота центральных побочных эффектов, высокая концентрация в моче, позволяющая модулировать активность холинергических механизмов уротелия и субуротелиальных структур [10].

В результате проведенного в нашем исследовании лечения троспия хлоридом (Спазмексом) у 74% больных в течение первых 4 недель приема препарата (5 мг 3 раза в сутки) эффективность была расценена как хорошая и у 8% больных – как удовлетворительная. Исчезновение или уменьшение ирритативных симптомов у больных с положительными результатами лечения отмечалось через 2-2,5 недели приема Спазмекса и сохранялось на протяжении дальнейшего лечения в течение 24 недель. У 2 больных отмечалась сухость во рту, которая прекратилась самостоя-

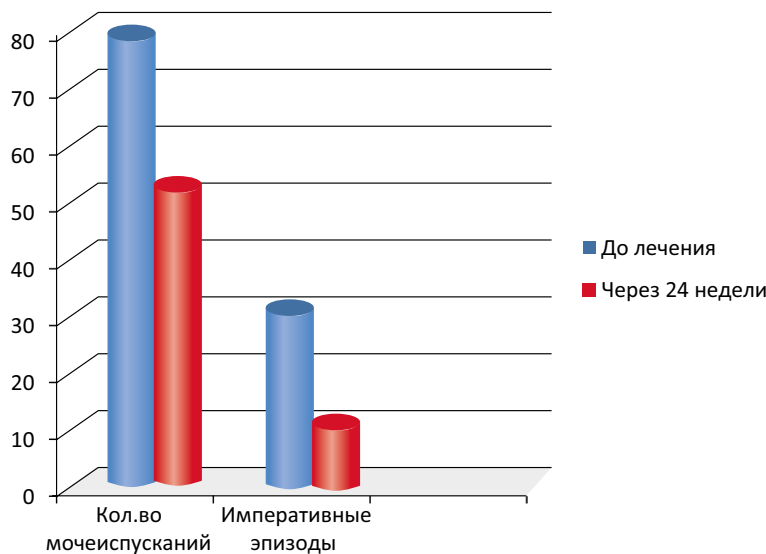


Рисунок 1. Динамика количества мочеиспусканий в сутки и императивных позывов у больных ДЭ в результате лечения Спазмексом

тельно в течение 1-й недели приема препарата. В связи с недостаточным эффектом 3 больным доза Спазмекса через 4 недели лечения была увеличена до 15 мг 3 раза в сутки. Через 2 недели у этих больных отмечено уменьшение ирритативной симптоматики, и результат лечения расценен как хороший.

Таким образом, при применении Спазмекса в дозе от 15 мг до 45 мг/сутки, хороший результат отмечен у 74% пациентов, удовлетворительный – у 8%, и у 3 больных потребовалось увеличение дозы препарата до 45 мг/сутки. Применение высоких доз препарата не сопровождалось появлением побочных эффектов.

У подавляющего большинства больных, принимающих Спазмекс в дозе 15 мг/сутки, улучшение состояния сопровождалось снижением количества мочеиспусканий в сутки на 26,3%. Количество императивных позывов уменьшилось на 21% (рис. 1).

Оценка влияния Спазмекса на качество жизни пролеченных нами больных показала, что прием препарата в течение первых 4 недель у 74% больных позволил уменьшить значение индекса и улучшить качество жизни.

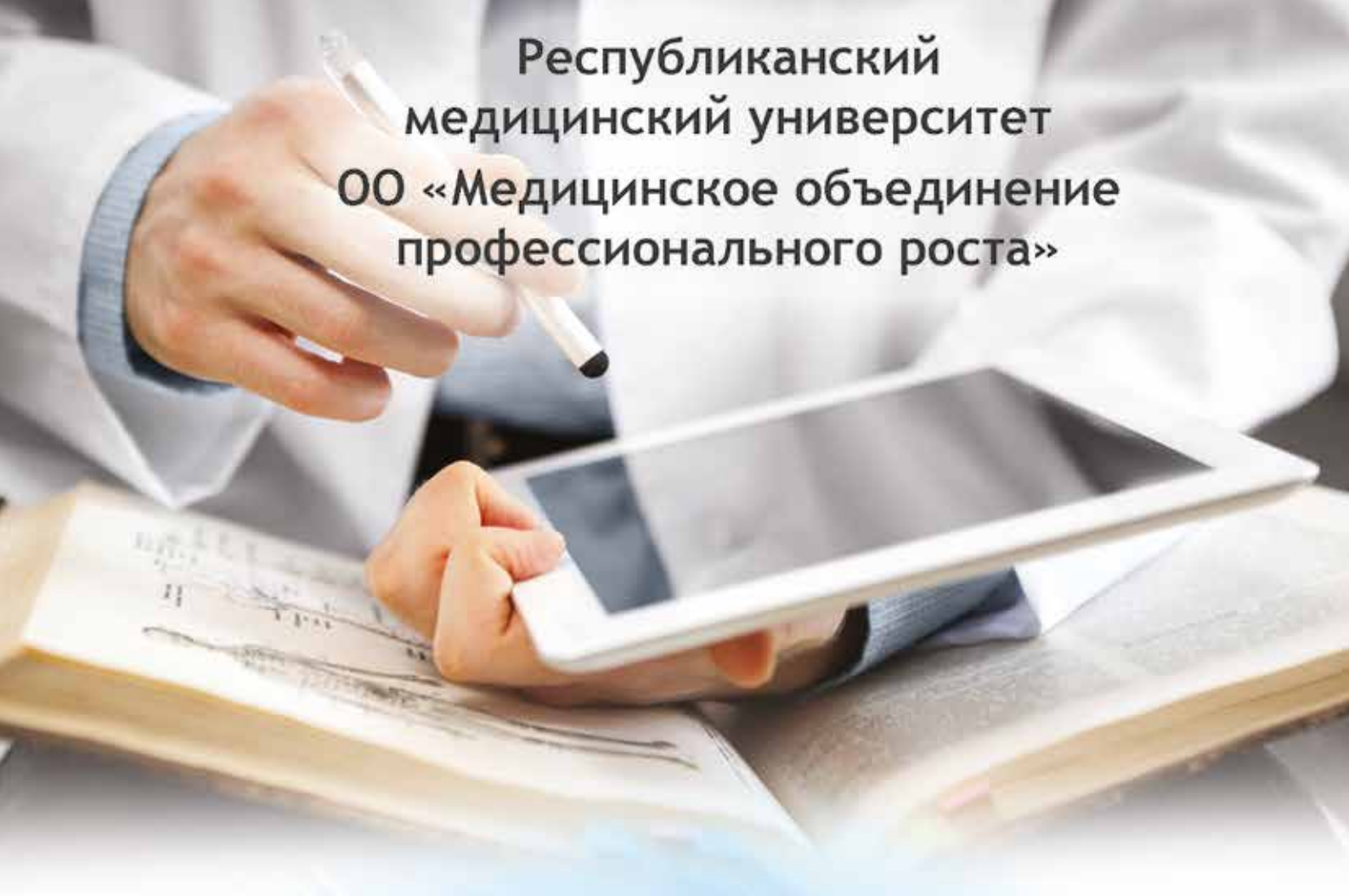
Таким образом, результаты лечения больных ДЭ с нарушением функции мочевого пузыря показали, что применение троспия хлорида (Спазмекс) способствовало уменьшению частоты мочеиспускания и

степени выраженности позыва на мочеиспускание, частоты ночных мочеиспусканий, частоты эпизодов неудержания мочи. Лечебный эффект развивался постепенно в течение первых 2-х недель приема.

Таким образом, основываясь на результатах проведенного исследования, можно заключить, что при неврологическом обследовании больных хроническими сосудистыми заболеваниями головного мозга необходимо обращать особое внимание на состояние функции мочеиспускания, нарушения которых значительно ухудшают качество жизни и течение заболевания.

Антагонист мускариновых рецепторов троспия хлорид (Спазмекс) является высокоэффективным и хорошо переносимым средством лечения функциональных нарушений мочевого пузыря у больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Благодаря своей химической структуре препарат не вызывает развития побочных эффектов со стороны ЦНС, что позволяет рекомендовать его применение у пожилых больных. Хорошая переносимость высоких доз препарата дает возможность подобрать дозы препарата индивидуально, не опасаясь развития побочных эффектов, что позволяет достигнуть высокого качества жизни таких больных. ■

Список литературы находится в редакции



Республиканский
медицинский университет
ОО «Медицинское объединение
профессионального роста»

**Дистанционное обучение
врачей в Казахстане на сайте**

www.med-obuch.kz

**ВАМ НЕОБХОДИМО
ПОДТВЕРДИТЬ/ПОВЫСИТЬ КАТЕГОРИЮ?**

**Зайдите на сайт и получите
ДО 20 ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ
ЗАЧЕТНЫХ ЕДИНИЦ К АТТЕСТАЦИИ**

Стейки опасны для людей с болезнями почек

Исследователи из Научного центра здоровья Университета А&М в Техасе проанализировали данные 1486 взрослых, страдавших от хронических заболеваний почек. Ученые выяснили: из-за диеты хроническая болезнь почек может превратиться в почечную недостаточность, передает Zee News. При почечной недостаточности почки перестают выполнять свои функции. Пациентам с почечной недостаточностью назначаются гемодиализ или операция по пересадке почки.

По словам специалистов, усугубить состояние больного способна диета с высоким содержанием белков животного происхождения. Их особенно

много в красном мясе. У пациентов с хроническими болезнями почек, питавшихся продуктами с высоким содержанием белков животного происхождения, почечная недостаточность развивалась в три раза чаще, чем у тех, кто вместо этого ел много фруктов и овощей.

Пока неизвестно, могут ли фрукты и овощи предотвращать возникновение болезней почек. В любом случае, они очень полезны для здоровья. Например, исследование, проведенное японскими учеными, показало: фрукты и овощи значительно снижают риск смерти от инсульта, ишемической болезни сердца и других сердечно-сосудистых заболеваний.

Источник: Meddaily.ru



Грецкие орехи снижают риск развития рака предстательной железы

Употребление грецких орехов или масла снижает риск развития рака простаты, установили ученые из США.

Рак предстательной железы – злокачественное новообразование, возникающее из эпителия альвеолярно-клеточных элементов предстательной железы. Рак простаты является причиной почти 10% смертей от рака у мужчин и одной из главных причин смерти у пожилых мужчин. В США рак предстательной железы является третьей по частоте причиной смерти от злокачественных опухолей.

Специалисты из Университета Калифорнии решили выяснить, действительно ли грецкие орехи положительно влияют на предстательную железу. В ходе эксперимента в течение 18 недель мышей кормили целыми орехами, маслом грецкого ореха или жиром, напоминаям тот, что содержится в орехах.

Результаты анализа продемонстрировали, что орехи обладают не только противораковым эффектом, но и снижают уровень вредного холестерина и повышают чувствительность к инсулину, что позволяет уменьшить риск развития сахарного диабета.

Известно, что в орехах содержится много полезных веществ, в том числе, жирных кислот омега-3. Данные кислоты защищают от развития рака груди и заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Полученные данные свидетельствуют, что орехи и масло снижали показатели холестерина и тормозили развитие опухолей, в то время как жир не делал ничего. Отсюда следует вывод, что цельные орехи работали не только за счет жирных кислот. Ученые предполагают, что наличие цинка, клетчатки, магния и селена в совокупности с жирными кислотами омега-3 производят положительный эффект.

В предыдущих работах ученые выяснили, что орехи уменьшают показатели гормона IGF-1 (инсулиноподобного фактора роста-1), что влияет на рак предстательной железы и груди.

До сих пор причины возникновения рака простаты до конца не выяснены. Однако доподлинно известно, что болезнь связана с мужским половым гормоном – тестостероном. Чем выше его уровень в крови пациента, тем вероятнее развитие у него рака простаты и тем злокачественнее будет болезнь.

На данный момент не существует стандартов лечения рака простаты. Выбор оптимального метода лечения рака предстательной железы сложен, так как необходимо учитывать стадию развития заболевания, возраст пациента, сопутствующие заболевания, возможные осложнения, результаты анализов, а также пожелания самого пациента.

По материалам Medical News Today

Источник: Medlinks.ru



Офлоксацин

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства Здравоохранения
Республики Казахстан
от 11.04.2014 г. №262

Торговое название

Офлоксин

Международное непатентованное название

Офлоксацин

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой, 200 мг.

Состав

Одна таблетка содержит активное вещество – офлоксацин 200 мг вспомогательные вещества для таблетирования: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, повидон 25, кросповидон, поллоксамер, магния стеарат, тальк вспомогательные вещества для создания оболочки: гипромелоза 2910/5, макрогол 6000, тальк, титана диоксид E171

Описание

Таблетки, покрытые оболочкой белого или почти белого цвета, круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, с риской на одной стороне и маркировкой «200» – на другой.

Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальные препараты для системного использования.

Противомикробные препараты – производные хинолона.

Фторхинолоны. Офлоксацин.

Код АТХ J01MA01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция после приёма внутрь быстрая и полная. Биодоступность – свыше 96%, связь с белками плазмы – 25%, время достижения максимальной концентрации (T_{max}) при пероральном приеме – 1–2 ч., максимальная концентрация (C_{max}) после приёма в дозе 100 мг, 300 мг, 600 мг составляет 1, 3, 4 и 6,9 мг/л. Пища может замедлять всасывание, но не оказывает существенного влияния на биодоступность. Кажущийся объём распределения – 100 л. Распределение: клетки (лейкоциты, альвеолярные макрофаги), кожа, мягкие ткани, кости, органы брюшной полости и малого таза, дыхательная система, моча, слюна, желчь, секрет предстательной железы, хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, плацентарный

барьер, секретируется с материнским молоком. Проникает в спинномозговую жидкость при воспаленных и невоспаленных мозговых оболочках (14–60%). Метаболизируется в печени (около 5%) с образованием N-оксид офлоксацина и диметил-офлоксацина. Период полувыведения – 4,5–7 ч. (независимо от дозы). Выводится почками – 75–90% (в неизменном виде), около 4% – с желчью. Внепочечный клиренс – менее 20%.

После однократного применения в дозе 200 мг в моче обнаруживается в течение 20–24 ч. При почечной/печеночной недостаточности выведение может замедляться. Не кумулирует. При гемодиализе удаляется 10–30% препарата.

Фармакодинамика

Противомикробное средство широкого спектра действия из группы фторхинолонов, действует на бактериальный фермент ДНК-гиразу, обеспечивающую сверхспирализацию и, таким образом, стабильность ДНК бактерий (дестабилизация цепей ДНК приводит к их гибели). Оказывает бактерицидный эффект.

Активен в отношении микроорганизмов, продуцирующих бета-лактамазы и быстрорастущих атипичных микобактерий. Чувствительны: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella* spp. (включая *Klebsiella pneumoniae*), *Enterobacter* spp., *Hafnia*, *Proteus* spp. (включая *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* – индол-положительные и индол-отрицательные), *Salmonella* spp., *Shigella* spp. (включая *Shigella sonnei*), *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, *Aeromonas hydrophila*, *Plesiomonas aeruginosa*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia* spp., *Legionella* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Haemophilus ducreyi*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella pertussis*, *Moraxella catarrhalis*, *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus* spp., *Brucella* spp. Различной чувствительностью к препарату обладают: *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, *pneumoniae* и *viridans*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Mycoplasma hominis* и *pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, а также *Mycobacterium fortuitum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Clostridium perfringens*, *Corynebacterium* spp., *Helicobacter pylori*, *Listeria monocytogenes*, *Gardnerella vaginalis*.

В большинстве случаев нечувствительны: *Nocardia asteroides*, анаэробные бактерии (например, *Bacteroides* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Eubacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Clostridium difficile*).

Не действует на *Treponema pallidum*.

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 энтерита),
- инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит, уретрит),
- инфекции органов малого таза (эндометрит, сальпингит, оофорит, цервицит, параметрит, простатит), половых органов (кольпит, орхит, эпидидимит, гонорея, хламидиоз),
- септицемия (только для в/в введения),
- менингит,
- профилактика инфекций у больных с нарушением иммунного статуса (в том числе при нейтропении).

Способ применения и дозы

Внутрь. Дозы подбираются индивидуально в зависимости от локализации и тяжести течения инфекции, а также чувствительности микроорганизмов, общего состояния больного и функции печени и почек.

Взрослым – по 200–800 мг в сутки, курс лечения – 7–10 дней, кратность применения – 2 раза в день. Дозу до 400 мг в сутки можно назначать в 1 приём, предпочтительно утром.

При гонорее – 400 мг однократно.

У пациентов с нарушениями функции почек

При клиренсе креатинина 50 мл/мин. нет необходимости уменьшать дозировку. При клиренсе креатинина 20–50 мл/мин. разовая доза составляет 100–200 мг. При клиренсе креатинина менее 20 мл/мин. разовая доза – 100 мг в день.

При гемодиализе и перитонеальном диализе – по 100 мг один раз в день.

Если инфекция вызвана патогенами, умеренно чувствительными к офлоксацину или в случае осложнений необходимо увеличить дозу.

Пациенты с тяжелыми нарушениями функции печени

Выделение офлоксацина может быть снижено у больных с тяжелыми нарушениями функции печени (например, при циррозе печени с асцитом). Максимальная суточная доза при печеночной недо-

статочности – 400 мг/сут.

Пожилые пациенты (старше 60 лет)

Регулировка дозы у пожилых пациентов при нормальной функции почек не требуется. Однако, необходимо соблюдать осторожность пациентам данной категории и корректировать дозы.

Таблетки принимают целиком, запивая водой до или после еды. Антациды, препараты, содержащие Mg, Al, Fe и Zn должны приниматься за 2 часа до или после приема Офлоксацина. Длительность курса лечения определяется чувствительностью возбудителя и клинической картиной; лечение следует продолжать еще минимум 3 дня после исчезновения симптомов заболевания и полной нормализации температуры. При острой инфекции курс лечения составляет 7–10 дней. При лечении сальмонеллезом курс лечения – 7–8 дней, при бактериальной дизентерии и кишечной инфекции, вызванной *Escherichia coli* – 3 дня.

При неосложненных инфекциях нижних мочевыводящих путей у женщин суточная доза составляет 100 мг в течение 3 дней.

В случае простатита лечение проводится несколько дней.

При инфекциях, вызванных бета-гемолитическим стрептококком (гнояная ангина и рожа) рекомендуемое лечение – 10 дней, для избежания поздних осложнений, таких как ревматизм или гломерулонефрит. Бета-гемолитическим стрептококком имеет различную чувствительность к офлоксацину, лечение этих инфекций требует индивидуальной оценки чувствительности.

Побочные действия

Частота возникновения побочных реакций оценивается таким образом: «очень часто» (>1/10), «часто» (от >1/100 до <1/10), «нечасто» (от >1/1000 до <1/100), «редко» (от >1/10000 до <1/1000), «очень редко» (<1/10000), «частота не известна» (нельзя установить исходя из имеющихся данных).

Нечасто

- грибковые инфекции, устойчивость к патогенам;
- беспокойство (агитация), проблемы со сном, бессонница; головокружение, головная боль;
- раздражение глаз, кашель, насморк;
- боли в животе, диарея, тошнота или рвота;
- кожная сыпь, зуд.

Редко

- анафилактические реакции, анафилактоидные реакции, ангионевротический отек;
- анорексия;
- психические расстройства (например, галлюцинации), тревога, спутанность сознания, ночные кошмары, депрессия;
- сонливость, парестезия, изменения вкуса, нарушение обоняния;
- нарушение зрения;
- тахикардия;
- одышка, бронхоспазм;
- энтероколит;

- повышение активности печеночных ферментов, уровня билирубина и сыворотки креатинина в крови;
- крапивница, гипергидроз, гнойничковые высыпания; приливы;
- тендинит.

Очень редко

- анемия, гемолитическая анемия, лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения;
- анафилактический шок, анафилактоидный шок;
- периферическая сенсорная neuropathia, периферическая сенсорная двигательная neuropathia, судороги, экстрапирамидные симптомы или другие нарушения мышечной координации;
- звон в ушах, потеря слуха;
- псевдомембранозный колит;
- шок, судороги, плохой мышечный контроль;
- холестатическая желтуха;
- мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, реакции фоточувствительности, лекарственный дерматит, пурпура, гиперсенситивный васкулит (в исключительных случаях может привести к некрозу кожи);
- артралгия, миалгия, разрыв сухожилия (например ахиллова сухожилия);
- острая почечная недостаточность.

Не известно (частота проявлений не может быть оценена из имеющихся данных)

- агранулоцитоз, панцитопения, недостаточность костного мозга;
- снижение уровня сахара в крови (гипогликемия) у пациентов, страдающих диабетом, получающие антидиабетические препараты;
- психические расстройства и депрессии, сопровождающиеся опасным для жизни поведением, включая суицидальные мысли и тенденции;
- желудочковая аритмия, трепетание-мерцание (преимущественно у пациентов с факторами риска продления QT);
- гипотония;
- аллергическая пневмония, тяжелая одышка;
- гепатит (который может иметь тяжелую форму);
- синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустилез, лекарственная сыпь;
- рабдомиолиз и/или миопатия, мышечная слабость (который может иметь особое значение у пациентов с миастенией), мышечный разрыв;
- острый интерстициальный нефрит;
- порфирия (нарушение определенных ферментов, принимающих участие в синтезе гема).

Противопоказания

- гиперчувствительность к офлоксацину, другим хинолонам или к любому из вспомогательных веществ
- пациентам с повреждением сухожилий в связи с приемом фторхинолонов в анамнезе
- эпилепсия (в т.ч. в анамнезе)
- снижение судорожного порога (в т.ч. после черепно-мозговой травмы, инсульта или воспалительных процессов в центральной нервной системе)
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- беременность и период лактации.

С осторожностью – атеросклероз сосудов головного мозга, нарушения мозгового кровообращения (в анамнезе), хроническая почечная недостаточность, органические поражения центральной нервной системы.

Лекарственные взаимодействия

Пищевые продукты, антациды, содержащие Al^{3+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} или соли железа, снижают всасывание офлоксацина, образуя нерастворимые комплексы (интервал времени между назначением этих препаратов должен быть не менее 2 ч).

Снижает клиренс теофиллина на 25% (при одновременном применении следует уменьшать дозу теофиллина).

Циметидин, фуросемид, метотрексат и препараты, блокирующие канальцевую секрецию повышают концентрацию офлоксацина в плазме.

Увеличивает концентрацию глибенкламида в плазме.

При одновременном приеме с антагонистами витамина К необходимо осуществлять контроль свертывающей системы крови.

При назначении с нестероидными противовоспалительными препаратами, производными нитроимидазола и метилксантинов повышается риск развития нейротоксических эффектов.

При одновременном назначении с глюкокортикостероидами повышается риск разрыва сухожилий, особенно у пожилых людей.

При назначении с препаратами, ощелачивающими мочу (ингибиторы карбоангидразы, цитраты, натрия бикарбонат), увеличивается риск кристаллурии и нефротоксических эффектов.

Особые указания

Не является препаратом выбора при пневмонии, вызываемой пневмококками или микоплазмами, или при тонзилите, вызванной β -гемолитическим стрептококком. Не показан при лечении острого тонзиллита.

Гиперчувствительность и аллергические реакции были зарегистрированы для фторхинолонов после первого введения. Анафилактическая и анафилактоидная реакции могут прогрессировать до угрожающего жизни шока, даже после перво-

го введения. В этих случаях применение офлоксацина должно быть прекращено и соответствующее лечение (например, лечения шока) должно быть начато.

Сердечные заболевания.

Следует применять хинолоны с осторожностью у пациентов с известными факторами риска относительно удлинения QT-интервала, такими, как:

- наследственный синдром удлиненного QT-интервала
- одновременное применение препаратов, удлиняющих QT-интервал (например, антиаритмические средства класса IA и 3, трициклические антидепрессанты, макролиды, антипсихотические препараты)
- некорректированные электролитные нарушения (например, гипокалиемия, гипомагниемия)
- сердечная патология (например, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия).

Пожилые пациенты и женщины могут оказаться более чувствительными к препаратам, удлиняющим интервал QT.

Следовательно, при применении фторхинолонов, включая Офлоксин в данных популяциях следует проявлять осторожность.

Вторичная инфекция.

Прием антибиотиков, особенно длительный может привести к размножению устойчивых микроорганизмов. Состояние пациента должно регулярно проверяться. В случае возникновения вторичной инфекции должны быть приняты соответствующие меры.

Тендинит.

Редко возникающий тендинит может приводить к разрыву сухожилий (преимущественно ахиллово сухожилие), особенно у пожилых пациентов. В случае возникновения признаков тендинита, необходимо немедленно прекратить лечение, произвести иммобилизацию ахиллова сухожилия и начать соответствующее лечение пострадавшего сухожилия.

Пациенты с нарушением функции почек.

Поскольку офлоксацин в основном выделяется через почки, у пациентов с нарушением почечной функции доза должна быть уменьшена.

Пациенты с нарушением функции печени.

У больных с нарушениями функции печени необходим контроль концентрации офлоксацина в плазме. При тяжелой печеночной недостаточности повышается риск развития токсических эффектов (требуется коррекция дозы).

Случаи молниеносного гепатита, потенциально приводящего к печеночной недостаточности (в том числе со смертельным исходом) были зарегистрированы при приеме фторхинолонов. Пациентам следует рекомендовать прекратить лечение и обратиться к своему врачу, если развиваются такие признаки и симптомы, как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд или чувствительности кожи живота.

Пациенты, предрасположенные к судорогам. Как и другие хинолоны, Офлоксацин следует использовать с осторожностью

у пациентов, склонных к судорогам. Это пациенты, с поражением ЦНС, пациенты, получавшие фенбуфен и другие нестероидные противовоспалительные препараты и препараты, снижающие церебральный порог захвата, такие как теофиллин. В случае появления судорог лечение должно быть прекращено.

Заболевание, сопровождающиеся Clostridium difficile.

Диарея, особенно если в тяжелой форме, постоянная и/или кровавая, во время или после лечения офлоксацином, может быть симптомом псевдомембранозного колита. В случае подозрения псевдомембранозного колита, применение офлоксацина должно быть немедленно прекращено. Незамедлительно должна начаться соответствующая поддерживающая терапия и специфическая антибиотикотерапия (например, перорально ванкомицином или метранидазолом). В этой клинической ситуации противопоказаны продукты, ингибирующие перистальтику.

Гипогликемия.

Как и все хинолоны, гипогликемия, наблюдается, как правило, у больных с сахарным диабетом, получающих соответствующее лечение пероральным сахароснижающим препаратом (например, глибенкламид) или инсулин. Таким пациентам рекомендуется тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови.

Периферическая нейропатия.

Случаи сенсорной и сенсомоторной полинейропатии (на основании неврологических симптомов) встречались у пациентов, получавших офлоксацин.

Офлоксацин следует отменить у пациентов с симптомами нейропатии, с целью предотвращения развития необратимых нарушений.

Пациенты с психотическими расстройствами в анамнезе.

Психотические реакции были зарегистрированы у пациентов, применяющих фторхинолоны. В некоторых случаях выражаются в суицидальных мыслях или в поведении подвергающем опасности этих пациентов, включая попытки самоубийства, иногда после одной дозы. Офлоксацин следует использовать с осторожностью у пациентов с психотическими расстройствами в анамнезе или у пациентов с психиатрическими болезнями.

Пациенты, получающие антагонисты витамина К.

В связи с возможным увеличением коагуляционных тестов (PT/INR) и/или кровотечения у пациентов, получавших фторхинолоны, включая офлоксацин, в сочетании с антагонистами витамина К (например, варфарин) коагуляционные тесты должны быть под контролем, при одновременном назначении препаратов.

Миастения.

Офлоксацин следует использовать с осторожностью у пациентов с миастенией в анамнезе.

Предупреждение фотосенсибилизации.

Во время лечения офлоксацином, следует избегать воздействия солнечных лучей, облучению ультрафиолетовыми лучами (солярий).

Пациенты с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Сообщалось о случаях гемолитических реакций при применении офлоксацина у пациентов со скрытым или диагностированным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Поэтому следует с осторожностью назначать офлоксацин.

Препарат в составе содержит лактозы моногидрат. Пациенты не должны принимать этот препарат с редкими наследственными заболеваниями непереносимости галактозы, дефицита Lapp-лактазы или гдюкозы-галактозы мальабсорбции.

Во время лечения препаратом не рекомендуется употреблять алкогольные напитки. *Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Использование офлоксацина может приводить к замедлению реакции и воздействию на наблюдательность у людей, выполняющих деятельность, требующую внимательности, двигательной координации и быстрого принятия решений (например, вождение транспортных средств, управление машинным оборудованием).

Передозировка

Симптомы: головокружение, спутанность сознания, заторможенность, дезориентация, сонливость, рвота.

Лечение: промывание желудка, симптоматическая терапия. При гемодиализе удаляется 10–30% препарата.

Форма выпуска и упаковка

По 7 или 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из фольги алюминиевой/ПВХ-пленки. По 1 контурной ячейковой упаковке (10 таблеток) или по 2 контурных ячейковых упаковок (по 7 или 10 таблеток) вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

В сухом месте, при температуре от +10°C до +25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок хранения

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Зентива к.с., У Кабеловны 130, 102 37 Прага 10, Долни Мехолупы, Чешская Республика

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

ТОО «Санofi-Авентис Казахстан»
050016 г. Алматы, ул. Кунаева 21Б
телефон: 8(727) 244-50-96
факс: 8(727) 258-25-96
e-mail: quality.info@sanofi.com



Высокие температуры летом способствуют развитию болезней почек

Жара, грозящая обезвоживанием, приводит к отложениям солей и камням в почках, предупреждают сотрудники Медшколы Перельмана. Как отмечает «Ремедиум», ученые анализировали данные 60433 человек за 2005-2011 годы, собранные в Атланте, Чикаго, Лос-Анджелесе, Далласе и Филадельфии.

Оказалось, пиковые значения в риске обнаружения камней в почках приходились на первые три дня после повышения температуры воздуха. Единственным исключением был Лос-Анджелес. Так, относительный риск выявления болезни при 30 градусах за окном относительно 10 градусов составлял 1,38 в Атланте, 1,37 – в Чикаго, 1,36 – в Далласе, 1,11 – в Лос-Анджелесе, 1,47 – в Филадельфии.

Причина кроется в нарушении водного баланса. При обезвоживании растворы мочевой кислоты и кальция становятся более концентрированными. Тогда начинают формироваться отложения кальция. Кроме того, потепление может ускорять уже и так протекающий процесс образования камней. При этом важна не среднегодовая температура, а количество теплых дней в году.

Источник: Meddaily.ru

Сладкие напитки вызывают бесплодие у здоровых мужчин

На качество спермы влияет множество факторов. В их числе и потребление сладких напитков. Как показало исследование качества спермы 189 мужчин 18-22 лет, сладкие напитки опасны для здоровых, стройных мужчин. Чем больше они пьют, тем ниже качество спермы и ниже показатели подвижности сперматозоидов, пишет The Health Site.

Итак, мужчины рассказывали об образе жизни и о частоте потребления сладких напитков (от 0 до 6 напитков в день). В итоге связь потребления напитков и подвижности сперматозоидов была актуальна только для мужчин с нормальным весом, а вот тучные мужчины не страдали. Если стройный мужчина потреблял в среднем 2,7 напитка в день, то подвижность была снижена на 6,3%. Также напитки снижали выработку фолликулостимулирующего гормона, который помогает в производстве спермы, и у тучных, и у стройных мужчин.

Помимо сладких напитков, опасно держать ноутбук на коленях. Это грозит бесплодием для мужчин. А у курильщиков показатели фертильности снижены на 10-40%. Но один из самых распространенных факторов риска бесплодия у мужчин и женщин – ожирение. У мужчин при ожирении уменьшается количество сперматозоидов. У женщин повышается риск выкидышей и нарушений менструального цикла.

Источник: Meddaily.ru



Трихомониаз вызывает рак простаты

Американские специалисты из Университета Калифорнии выяснили, что рак простаты может быть вызван довольно распространенной инфекцией, передающейся половым путем. Ученые исследовали клетки простаты в лаборатории. В них они нашли следы трихомониаза, который стимулировал рост опухолей, пишет The Times of India.

Трихомониаз занимает первое место среди болезней мочеполовой системы. Во всем мире им заражены около 275 миллионов человек. У женщин заболевание дает о себе знать выделениями (желтоватые с неприятным запахом), жжением, зудом, гиперемией наружных половых органов, болями при мочеиспускании, половых контактах. Слизистая влагалища может слегка кровоточить и резко пигментирована. У мужчин же заболевание часто протекает бессимптомно. Хотя возможны выделения из мочеиспускательного канала, боль при мочеиспускании и проявление признаков простатита.

Согласно статистике, почти в 50% случаев симптомов нет ни у мужчин, ни у женщин. Это облегчает передачу заболевания. Еще в 2009 году Гарвардский университет выявил: почти у четверти мужчин с раком простаты были признаки трихомониаза. И у этих пациентов также был повышен риск наличия развитых опухолей.

Источник: Meddaily.ru

Омник Окас®

для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы



Омник Окас®

тамсулозин

Заряд силы на следующий день

Лекарственная форма.

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

Фармакологические свойства.

Омник Окас представляет собой таблетку с пролонгированным высвобождением на основе матрикса с использованием тела 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 таблеток 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 выводится 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 блоатором постсинаптических альфа₁-адренорецепторов, особенно α_{1A} и α_{1D} подтипов. Эти рецепторы расположены в гладкой мускулатуре предстательной железы, шейке мочевого пузыря и простатической части мочеиспускательного канала. Тамсулозин является протастоселективным блоатором, так как преобладающими (70% от общего числа рецепторов) в простате являются α_{1A}-рецепторы. Снижает тонус гладкой мускулатуры предстательной железы и уретры, улучшая отток мочи. Это приводит к уменьшению симптомной 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, нарушение эрекции, приапизм, ринит, сыпь, зуд, крапивница, ангионевротический отек.

Противопоказания.

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

Лекарственные взаимодействия.

Одновременное назначение других антагонистов альфа₁-адренорецепторов может привести к гипотензивному эффекту. При назначении тамсулозина вместе с атенололом, эналаприлом, нифедипином или теофиллином взаимодействия обнаружено не было. При одновременном применении с циметидином отмечено некоторое повышение концентрации тамсулозина в плазме крови; с флуоресцидом - снижение концентрации, однако это не требует изменения дозы Омника Окас, поскольку концентрация препарата остается в пределах нормального диапазона. Диазепам, пропра-нолол, трихлорметазид, клормадинон, амтриптилин, глицбенкламид, сим-вастатин не изменяют свободную фракцию тамсулозина в плазме крови. В свою очередь, тамсулозин также не изменяет свободные фракции диазепана, пропропранолола, трихлорметазид и клормадинона. В исследованиях не было обнаружено взаимодействия на уровне печеночного метаболизма с амтриптилином, сальбутамололом, глицбенкламидом и фексастеридом. Диклофенак и варфарин могут увеличивать скорость выведения тамсулозина. Одновременное назначение других антагонистов альфа₁-адренорецепторов может привести к гипотензивному эффекту.

Способы указания.

Как и при использовании других альфа₁-адреноблокаторов, при лечении Омником Окас в отдельных случаях может наблюдаться снижение артериального давления. При первых признаках ортостатической гипотензии пациент должен сесть или лечь, и оставаться в этом положении, пока признаки не исчезнут. Перед началом лечения и регулярно во время терапии должно выполняться пальцевое ректальное обследование, и если требуется, определение ПСА. При почечной недостаточности применять с осторожностью. В период лечения следует соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятиями потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания.

Передозировка.

Симптомы: резкое снижение АД, компенсаторная тахикардия. Лечение: симптоматическое.

Условия отпуска из аптек. По рецепту.

РК.ПС-5.№004063 от 10.04.2012г.
Разрешение №4146 от 23.06.2013г. до 10.04.2017г.

Спазмекс®

www.spasmex.ru

Троспия хлорид



РЕШЕНИЕ
ДЕЛИКАТНОЙ
ПРОБЛЕМЫ
НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ

Показания к применению

Идиопатическая или нейрогенная гиперактивность детрузора (с поллакиурией, императивными позывами на мочеиспускание и недержанием мочи)

Способ применения и дозы:

Таблетки принимают внутрь до еды, не разжевывая и запивая достаточным количеством воды. Взрослым и детям от 12 лет тропсия хлорид назначают индивидуально, в зависимости от клинической картины и тяжести заболевания.

При идиопатической гиперактивности детрузора тропсия хлорид назначают внутрь по 15 мг 2-3 раза в сутки (30-45 мг/сут). При суточной дозе 45 мг также допустимо принимать по 30 мг утром и 15 мг вечером.

При нейрогенной гиперактивности детрузора тропсия хлорид назначают по 20 мг 2 раза в сутки утром и вечером (40 мг/сут). Максимальная суточная доза - 135 мг. В среднем, продолжительность лечения составляет 2-3 месяца. После исчезновения симптоматики рекомендуется проведение противорецидивного лечения в течение 2-4 недель. При необходимости более длительной терапии, вопрос о продолжении лечения пересматривается врачом каждые 3 месяца. У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 10-30 мл/мин/1,73 м²) суточная доза тропсия хлорида не должна превышать 20 мг.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному веществу (тропсия хлориду) или к другим компонентам препарата, механический стеноз желудочно-кишечного тракта, хронические воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона), токсический мегаколон, задержка мочи, вследствие доброкачественной гиперплазии предстательной железы или стеноза уретры, закрытоугольная глаукома, аритмия, тахикардия, миастения, почечная недостаточность, требующая диализа (клиренс креатинина <10 мл/мин/1,73 м²), беременность и период лактации, детский возраст до 12 лет.

Побочные действия

- сухость во рту, диспепсия, запор, боли в животе, тошнота

Лекарственные взаимодействия

При одновременном применении тропсия хлорид с амантадином, хинидином трициклическими антидепрессантами, блокаторами гистаминовых H1-рецепторов, дизопирамидом усиливается антихолинергический эффект. При совместном применении с бета-адреностимуляторами отмечается усиление тахикардии. При совместном применении с метоклопрамидом отмечается ослабление терапевтического действия последнего.

Особые указания

До начала терапии препаратом Спазмекс® необходимо исключить органические причины поллакиурии и недержания мочи, такие как сердечная или почечная недостаточность, полидипсия, опухоли мочевыводящих путей. При нарушении функции сфинктера уретры или детрузора должно быть обеспечено полное освобождение мочевого пузыря путем катетеризации. Применение в педиатрии. Учитывая недостаточность данных о безопасности и эффективности препарата в педиатрической практике рекомендуется воздержаться от его назначения в детском возрасте до 12 лет.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Перед назначением и применением изучите инструкцию



PRO.MED.CS
Praha a.s.

Представительство "PRO.MED.CS Praha a.s." в Р.К. TOO "PRO.MED.CS"
г. Алматы, пр. Достык, 132, офис 9
Тел.: 8 727 260 89 36

Регистрационное удостоверение РК-ЛС-5-№017988 от 28.06.2011
Разрешение на рекламу № 3445 от 24.05.2012