

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

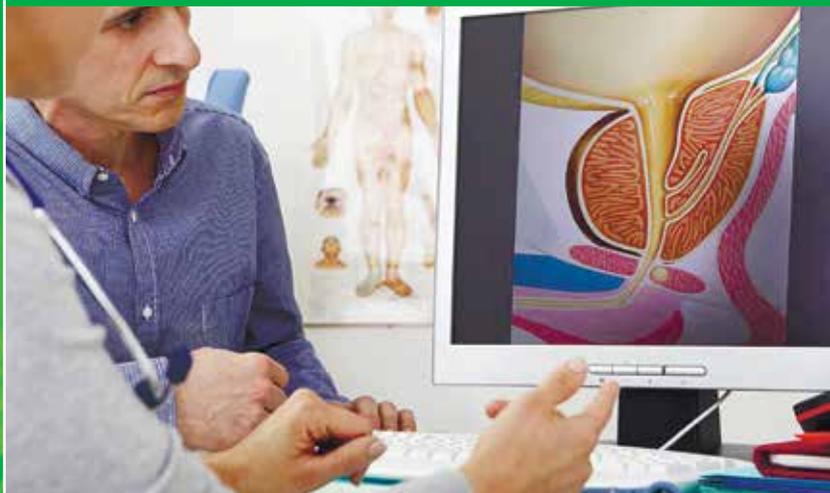
**Клинический протокол
диагностики и лечения:
Цистит и уретрит**

**Клинический протокол
диагностики и лечения:
Крипторхизм у детей**

**Эректильная дисфункция
у пациентов с автономной
диабетической
нейропатией**

**Применение
гипотензивных препаратов
различных классов
на фоне хронической
болезни почек**

**Роль и место хронического
простатита в структуре
мужского бесплодия**



№ 6 (101), 2018

**Урология
Нефрология**



Национальная Палата Здравоохранения Республики Казахстан
Казахский медицинский университет непрерывного образования
ОО «Медицинское объединение профессионального роста»
Профессиональная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК
Ассоциация международных фармацевтических производителей в РК

XI Международный конгресс – 2018 ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН



24-25 октября г. Алматы

Атакент Парк Отель
ул. Тимирязева, 42

26 октября г. Шымкент

Театр оперы и балета
ул. Аскарова, 45

**Ведущие ученые
Казахстана, России, Украины**

Направления Конгресса:

кардиология, пульмонология,
антибиотикотерапия,
гастроэнтерология, неврология,
эндокринология,
педиатрия, гинекология

Организатор

КОМПАНИЯ



По вопросам участия обращаться:

тел. +7 (727) 327 7245, моб. +7 (701) 716 78 34

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

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)
Абseitова С.Р. (Астана)
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:
Владимирская Валентина, 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:
050016 Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Кунаева, 21Б
БЦ «Сэт», офис 31А
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. Сатпаева, 30а/3

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 6 (101), 2018
Урология. Нефрология

Уважаемые читатели!



Этот выпуск журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», посвященный урологии и нефрологии, традиционно начинаем с клинических протоколов. На этот раз вы найдете – клинический протокол диагностики и лечения циститов и уретритов, а также крипторхизма у детей.

На страницах издания опубликованы работы ведущих клиницистов Казахстана, в которых представлены новейшие достижения в профилактике, диагностике, лечении и фармакотерапии заболеваний мочеполовой системы. Клуб уролога раскрывает проблему

роли хронического простатита в структуре мужского бесплодия, в Клубе нефролога вы найдете материал по обструктивным заболеваниям почек и мочевыводящих путей.

Круг вопросов, которые мы охватываем в журнале, с каждым разом расширяется, и мы будем рады любым конструктивным замечаниям и пожеланиям.

Уважаемые коллеги, искренне поздравляю всех с периодом отпусков! Пусть это лето принесет нам много счастья, удачи, улыбок, тепла и света. Пусть оно будет наполнено яркими красками, приятными впечатлениями и радостными событиями.

Желаем вам, уважаемые коллеги, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира

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

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения: Цистит и уретрит	6
Клинический протокол диагностики и лечения: Крипторхизм у детей	12

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Эффективность силодозина (Урорек®) при лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы: максимальное снижение индекса инфравезикальной обструкции. <i>А.А. Хамзин, Р.А. Фролов</i>	15
Эректильная дисфункция у пациентов с автономной диабетической нейропатией. <i>Э.А. Повелица, Д.Г. Курбатов, Н.И. Доста, Е.Н. Ващенко, А.Б. Малков, О.В. Пархоменко, В.А. Доманцевич, Д.М. Ниткин, А.М. Шестерня</i>	22

ОБЗОРЫ

Применение гипотензивных препаратов различных классов на фоне хронической болезни почек. <i>К.Ю. Скворцов, Ю.А. Царева, В.В. Скворцов, А.В. Сабанов</i>	32
---	----

КЛУБ УРОЛОГОВ: МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Роль и место хронического простатита в структуре мужского бесплодия. <i>Н.И. Симченко</i>	36
---	----

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Антибиотики в лекарственной форме диспергируемых таблеток в педиатрической практике. <i>Г.Т. Мырзабекова</i>	42
--	----

КЛУБ НЕФРОЛОГОВ: АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Миотропные спазмолитики при обструктивных заболеваниях почек и мочевыводящих путей. <i>В.В. Скворцов, У.А. Халилова</i>	50
---	----

НОВОСТИ	54
----------------------	----

Национальная Палата Здравоохранения РК
ОО «Медицинское Объединение профессионального роста»
Профессиональная Ассоциация клинических фармацевтов и фармакологов РК
Ассоциация международных фармацевтических производителей РК

II Республиканский Конгресс «Рациональная антибиотикотерапия в клинической практике»



Ведущие ученые Казахстана, России, Украины



Направления
Конгресса:
**терапия,
пульмонология,
гастроэнтерология,
педиатрия**

Конгресс-оператор:



2018

21 ноября
г. Павлодар

Театр филармонии им. И. Байзакова,
ул. Кутузова, 1

28 ноября
г. Актобе

ЗКГМУ, ул. Маресьева, 68

30 ноября
г. Шымкент

Областной театр оперы и балета,
ул. Аскарлова, 45

Клинический протокол диагностики и лечения: Цистит и уретрит

Одобрено Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 29 июня 2017 года. Протокол №24

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1.1. Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
N30	Цистит
N34	Уретрит и уретральный синдром

1.2. Дата разработки/пересмотра протокола: 2017 год.

1.3. Сокращения, используемые в протоколе:

УЗИ – ультразвуковое исследование

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ЭКГ – электрокардиограмма

ИМВП – инфекция мочевыводящих путей

1.4. Пользователи протокола: врачи скорой неотложной медицинской помощи, врачи общей практики, терапевты, урологи, хирурги.

1.5. Категория пациентов: взрослые.

1.6. Шкала уровня доказательности:

1a	Доказательства получены путем мета-анализа рандомизированных исследований
1b	Доказательства, полученные как минимум в 1 рандомизированном исследовании
2a	Доказательства, полученные при проведении 1 хорошо спланированного контролируемого нерандомизированного исследования
3	Доказательства получены при проведении неэкспериментального исследования (сравнительного исследования, корреляционного анализа, исследования отдельных клинических случаев)
4	Доказательства, полученные из отчетов экспертных комиссий, на основе мнений или клинического опыта авторитетных специалистов

1.8. Определение [1]: Цистит – острое или хроническое воспаление оболочек мочевого пузыря.

Уретрит – воспаление мочеиспускательного канала, основным проявлением которого являются выделения из уретры и боль при мочеиспускании.

1.9. Классификация [2]:

Классификация ИМВП:

Тип	Категория факторов риска	Примеры факторов риска
O	Неизвестно/сопутствующие факторы риска	Здоровая женщина в пременопаузальном периоде
R	Факторы риска рецидивирующей ИМВП, но без риска тяжелого исхода	Половое поведение и использование контрацептивов Дефицит гормонов в постменопаузальном возрасте Секреторный тип определенной группы крови Контролируемый сахарный диабет
E	Факторы риска вне мочеполовой системы, с риском более тяжелого исхода	Беременность Мужской пол Плохо контролируемый сахарный диабет Выраженная иммуносупрессия Болезни соединительной ткани Недоношенные дети, новорожденные
N	Нефропатии с риском более тяжелого исхода	Клинические признаки почечной недостаточности Поликистозная нефропатия
U	Урологические факторы риска, с риском более тяжелого исхода, который можно устранить во время лечения	Обструкция мочеточника (камень, стриктура) Кратковременно установленный катетер Бессимптомная бактериурия Контролируемая нейрогенная дисфункция мочевого пузыря Урологическая операция
C	Постоянный катетер Катетер и не разрешившиеся урологические факторы риска, с риском более тяжелого исхода	Длительная уретральная катетеризация Неразрешенная обструкция МВП Плохо контролируемый нейрогенный мочевой пузырь

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ [1–3]:

Диагностические критерии:

Жалобы и анамнез:

- боли в надлобковой области (цистит);
- выделения из уретры;
- зуд и жжение при мочеиспускании (уретрит);
- озноб;
- лихорадка;
- слабость.

Физикальное обследование:

- болезненность при пальпации мочевого пузыря – цистит;
- при осмотре отмечаются выделения из уретры – уретрит.

Лабораторные исследования:

Основные:

- ОАК;
- ОАМ;
- бактериологический посев мочи с чувствительностью к антибиотикам. В клинико-лабораторных данных отмечается увеличение СОЭ, возможен лейкоцитоз, лейкоцитурия, наличие инфекции при бактериологическом посеве мочи.

Инструментальные исследования:

- УЗИ мочевого пузыря – УЗИ картина при циститах, выявляется утолщение стенки, более 5 мм. Содержимое мочевого пузыря может быть неоднородным – определяться взвесь или осадок.
- УЗИ уретры – при уретритах, является неинформативным, может выявляться утолщение стенки мочеиспускательного канала

Показания для консультации специалистов:

- консультация дерматовенеролога – при подозрительных высыпаниях (шелушениях, язв и т.д.) при осмотре тела, в области гениталий;

По патогенезу:

Клиническая картина:

UR - Уретрит,
CY - Цистит,
PN - Пиелонефрит,
US - Уросепсис,
MA - Мужские половые Железы

Степень тяжести:

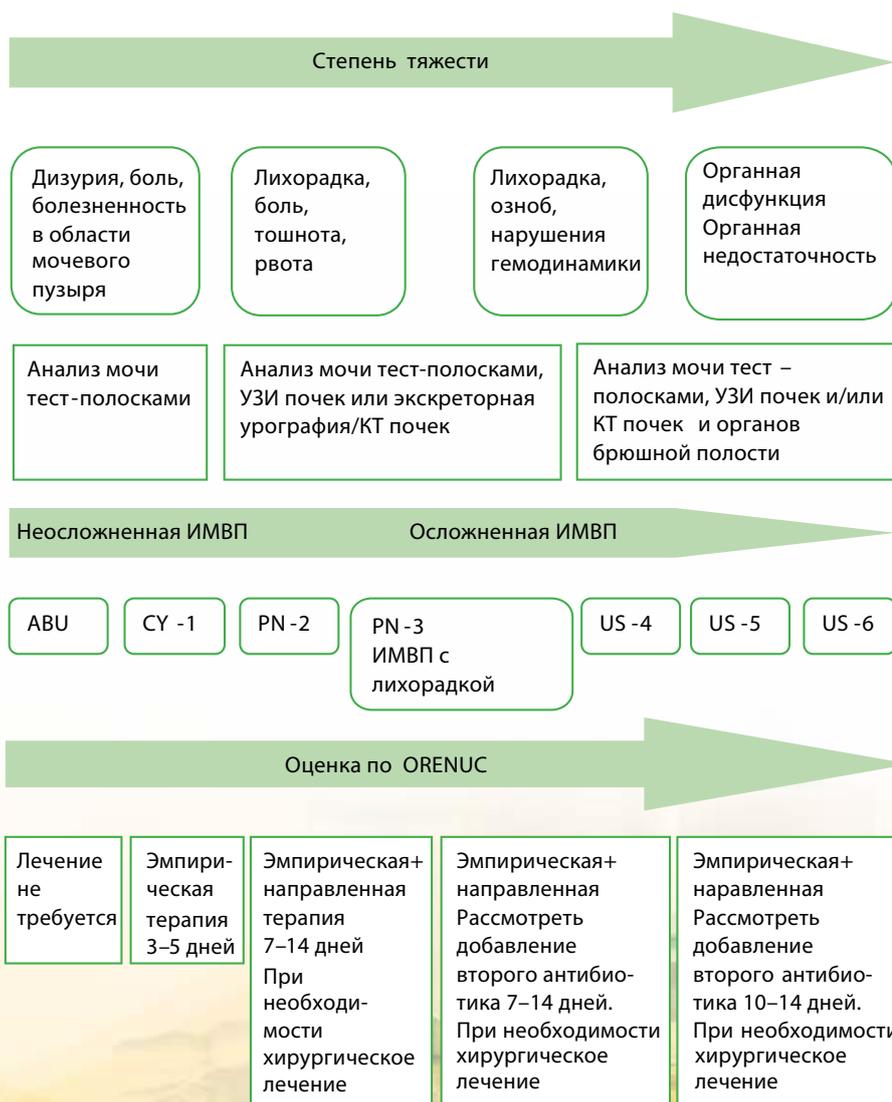
1: Низкий, цистит
2: Пиелонефрит, средней тяжести
3: Пиелонефрит, тяжелый, установленной этиологии
4: US: ССВО
5: US: Органная дисфункция
6: US: Органная недостаточность

Факторы риска:

O: Нет факторов риска
R: Рецидивирующая ИМВП (фактор риска)
E: Вне мочеполовой системы (фактор риска)
N: Нейропатический (фактор риска)
U: Урологический (фактор риска)
C: Катетер (фактор риска)

Патогены:

Штамм
Степень чувствительности
*Чувствительный
*Сниженная чувствительность
*Полирезистентность



- консультация гинеколога – при наличии жалоб и болезней со стороны гинекологических органов. При патологических выделениях из влага-

лица, нарушение менструального цикла и болезненность придатков при пальпации.

2.1. Диагностический алгоритм: (схема) нет.

2.2. Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Обострение хронического поясничного остеохондроза/грыжа межпозвоночного диска	Боли в поясничной области	Осмотр невролога, Обзорный рентген поясничного отдела позвоночника, КТ поясничного отдела /позвоночника	Длительный анамнез заболевания, наличие травм позвоночника, боли, усиливающиеся при движении
Туберкулезный цистит	Боли в надлобковой области	Анализ на микобактерии туберкулеза в моче. Осмотр фтизиатра	Контакт с больными туберкулезом. Ранее перенесенный туберкулез
Миома матки, эндометрит, сальпингоофарит, киста яичника	Боли в надлобковой области	УЗИ матки, и их придатков, осмотр гинеколога	Связь болевого синдрома с менструальным циклом
Гонорейный уретрит	Уретральные выделения, зуд и жжение при мочеиспускании	Выявление гонококков в мазке уретры Осмотр дерматовенеролога	Незащищенный половой контакт

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [1–5, 13, 14]:

На амбулаторном уровне лечатся острый и хронический цистит (неосложненный с обычным течением) и уретрит (неосложненный, с обычным течением).

3.1. Немедикаментозное лечение:

- режим полупостельный;
- стол №7 или 15.

3.2. Медикаментозное лечение [2, 4, 5]:

При остром неосложненном цистите легкой и средней степени достаточно назначения пероральной терапии в течение 10–14 дней (1b, УД – B). Фторхинолоны в течение 7–10 дней могут быть рекомендованы как терапия первой линии, если резистентность *E. coli* <10% [2, 13] (1b, УД – A). При повышении дозы фторхинолонов можно сократить курс лечения до 5 дней [2, 4, 5] (b, УД – B). Тем не менее уже обнаружено повышение частоты резистентности *E. coli* к фторхинолонам среди населения в некоторых регионах мира, что ограничивает их эмпирическое применение.

Пероральные цефалоспорины III поколения, такие как цефподоксима проксетил или цефтибутен, могут быть альтернативными препаратами [14, 15] (1b, УД – B). Тем не менее в доступных исследованиях показано, что по эффективности они эквивалентны ципрофлоксацину только клинически, но не микробиологически. В связи с повышением частоты резистентности *E. coli* >10% к ко-тримоксазолу он не подходит для эмпирической терапии в большинстве регионов, однако препарат может применяться после

подтверждения чувствительности микроорганизмов [16] (1b, УД – B). Ко-амоксиклав не рекомендуется как препарат первой линии для эмпирической пероральной терапии острого цистита (4, УД – B). Но он может применяться после подтверждения чувствительности грамположительной микрофлоры (4, УД – C).

Острый неосложненный цистит легкой и средней степени тяжести

Антибиотик	Доза	Продолжительность терапии
Левифлоксацин	0,5 внутрь 1 раз	7–10 дней
Левифлоксацин	0,75 внутрь 1 раз	5 дней
Ципрофлоксацин	0,5–0,75 внутрь 2 раза	7–10 дней
Ципрофлоксацин	1,0*1 внутрь 1 раз	5 дней

Только при известной чувствительности возбудителя

Антибиотик	Доза	Продолжительность терапии
Амоксицилин клавуланат	0,5–0,125 внутрь 3 раза	14 дней
Цефиксим	0,4 внутрь 1 раз	7–10 дней

Острый неосложнённый бактериальный цистит

Средства выбора	Альтернативные препараты
Фосфамицина трометомол внутрь 3,0 гр	Офлоксацин 0,2 внутрь 2 раза 3 дня
Фуросидин 0,1 внутрь 3 раза 5 дней	Ципрофлоксацин 0,5 внутрь 2 раза 3 дня
Нитрофурантоин 0,1 внутрь 3, 4 раза 5 дней	Левифлоксацин 0,5 внутрь 1 раз 3 дня
	Цефиксим 0,4 внутрь 1 раз 5 дней

Перечень основных лекарственных средств:

Антибиотик	Доза	Продолжительность терапии
Левифлоксацин	0,5 внутрь 1 раз	7–10 дней
Левифлоксацин	0,75 внутрь 1 раз	5 дней
Ципрофлоксацин	0,5–0,75 внутрь 2 раза	7–10 дней
Ципрофлоксацин	1,0*1 внутрь 1 раз	5 дней
Амоксицилин квалуанат	0,5–0,125 внутрь 3 раза	14 дней
Цефтибутен	0,4 внутрь 1 раз	10 дней
Цефиксим	0,4 внутрь 1 раз	7–10 дней
Фосфамицина трометомол	внутри 3,0 гр 1 раз	Однократно
Фуросидин	0,1 внутрь 3 раза	5 дней
Нитрофурантоин	0,1 внутрь 3, 4 раза	5 дней

Перечень дополнительных лекарственных средств:

Анальгетирующие препараты (кетопрофен 2,0 в/м при болях).

Противогрибковые: флуконазол 150 мг 1 раз per os, интраконазол 100 мг 1 раз в день per os 7–14 дней, фентиконазол 600 мг или 1000 мг* 1 капсулу интравагинально однократно или крем 2% по 5 мг 1 раз в сутки 7 дней, тербинафин 250 мг 1 раз в день 7–14 дней (при наличии кандидозной инфекции),

* применение после регистрации в РК

3.3. Хирургическое вмешательство: нет.

3.4. Дальнейшее ведение: после проведения консервативной терапии проведение контрольного обследования общего анализа мочи и бактериального посева.

3.5. Индикаторы эффективности лечения [13,14]:

- устранение воспалительного процесса;
- отсутствие болевого синдрома;
- нормализация клинико-лабораторных показателей и инструментальных методов исследования.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ [15, 16]:

4.1. Показания для плановой госпитализации:

- при безуспешности консервативной терапии и наличии «холодных» гнойных очагов деструкции.

4.2. Показания для экстренной госпитализации:

- гипертермическая реакция;
- тошнота, рвота, интоксикация;
- пальпируемый болезненный и увеличенный в размерах мочевого пузырь, при безуспешности консервативной терапии и наличии гнойных очагов деструкции.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [19]:

Тактика лечения осложненных ИМВП зависит от степени тяжести заболевания. Лечение состоит из 3 основных направлений:

- устранение урологических нарушений;
- антимикробная терапия и, при необходимости, поддерживающая терапия.

Пациенты с осложненными ИМВП часто нуждаются в госпитализации. Для того чтобы избежать появления резистентных штаммов, терапия, по возможности, должна проводиться на основании результатов культурального исследования мочи. При необходимости проведения эмпирической терапии спектр активности выбранного антибиотика должен охватывать наиболее вероятных возбудителей (УД – А).

Рекомендуемыми препаратами являются: фторхинолоны с преимущественным выведением почками, ингибиторзащищенные аминопенициллины, цефалоспорины 2 или 3а группы или, при необходимости проведения парентеральной терапии, аминогликозиды (УД – 1b, УД – B).

При неэффективности стартовой терапии или в случае клинически тяжелой инфекции следует выбрать антибиотик с более широким спектром, который будет также активен и в отношении *Pseudomonas spp.* (УД – 1b, УД – B), например: фторхинолон (если не использовался для стартовой терапии), ингибиторзащищенный ациламинопенициллин (пиперациллин), цефалоспорин 3b группы или карбапенем с/без аминогликозида (УД – 1b, УД – B). Продолжительность лечения обычно составляет 7–14 дней (УД – 1b, УД – А),

но иногда может быть увеличена до 21 дня (УД – 1b, УД – А). Добиться полного излечения без рецидивов инфекции обычно невозможно до тех пор, пока не будут полностью устранены предрасполагающие факторы. Культуральное исследование мочи следует проводить через 5–9 дней после завершения терапии и затем еще через 4–6 недель (УД – В).

5.1. Немедикаментозное лечение:

- режим полупостельный;
- стол №7 или 15.

5.2. Медикаментозное лечение [2, 10]:

Пациентам с острым циститом тяжелой степени, которые не могут получать пероральные препараты из-за системных симптомов, таких как тошнота и рвота, необходимо назначить начальную парентеральную терапию одним из приведенных антибиотиков.

Рекомендации	Уровень доказательности
Парентеральные фторхинолоны в регионах, где резистентность <i>E. Coli</i> к ним составляет <10%	1b

Цефалоспорины III поколения в тех регионах, где встречаемость БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli* составляет <10%

1b

Аминопенициллины + ингибиторы β-лактамаз, при известной чувствительности к ним грамположительных микроорганизмов

4

Аминогликозиды или карбапенемы в регионах, где встречаемость штаммов *E. coli*, резистентных к фторхинолонам и/или продуцирующих БЛРС, составляет >10%

1b

Госпитализация в стационар необходима при невозможности исключить осложняющие факторы доступными инструментальными методами и/или у пациента определяются клинические признаки и симптомы сепсиса (УД – 4, УД – В).

После улучшения состояния пациент может быть переведен на пероральный прием одного из вышеприведенных препаратов, если выделенные микроорганизмы чувствительны к ним, для завершения 1–2-недельного курса лечения (УД – 1b, УД – В).

Перечень основных лекарственных средств:

Антибиотик	Дневная доза	Литература
Ципрофлоксацин	400 мг 2 раза в день	2
Левифлоксацин	750 мг 1 раз в день	16
Левифлоксацин	250–500 мг 1 раз в день	2
Альтернативные препараты		
Цефотаксим	2 г 4 раза в день	15
Цефтриаксон	1–2 г 1 раз в день	2
Цефтазидим	1–2 г 4 раза в день	13
Цефепим	1–2 г 2 раза в день	7
Ко-амоксиклав	1,5 г 4 раза в день	
Пиперацillin/тазобактам	2,5–4,5 г 4 раза в день	2
Гентамицин	5 мг/кг 1 раз в день	3
Амикацин	15 мг/кг 1 раз в день	2
Эртапенем	1 г 1 раз в день	9
Имипенем/циластатин	0,5+0,5 г 4 раза в день	2
Меропенем	1 г 4 раза в день	8
Дорипенем	0,5 г 4 раза в день	2

После улучшения пациент может быть переведен на пероральный прием одного из вышеперечисленных антибиотиков (если он активен в отношении микроорганизма) для завершения 1–2-недельного курса лечения. Поэтому указана только дневная доза и нет продолжительности приема [2, 10].

Перечень дополнительных лекарственных средств:

Анальгетирующие препараты (кетопрофен 2,0 в/м при болях)

Противогрибковые: флуконазол 150 мг 1 раз per os,

интраконазол 100 мг 1 раз в день per os 7–14 дней, фентиконазол 600 мг или 1000 мг* 1 капсулу интравагинально 1 раз в день, тербинафин 250 мг 1 раз в день 7–14 дней (при наличии кандидозной инфекции).

5.3. Хирургическое вмешательство: нет.

5.4. Дальнейшее ведение:

- наблюдение у уролога 1 раз в год;
- ограничение физической нагрузки в течение 2-х месяцев;
- контроль креатинина, мочевины, ОАК, ОАМ, бактериальный посев мочи, УЗИ через 1 месяц.

6. ИНДИКАТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ:

- устранение воспалительного процесса;
- отсутствие болевого синдрома;
- нормализация клинико-лабораторных показателей и инструментальных методов.

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

7.1. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Макажанов Марат Абзалович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением андрологии АО «Научный центр урологии имени академика Б.У. Джарбусынова».
- 2) Максұтов Қуаныш Жолымбетович – АО «Научный центр урологии имени академика Б.У. Джарбусынова», уролог, старший научный сотрудник.
- 3) Айтказин Бейбит Мухтарович – кандидат медицинских наук, уролог, АО «Научный центр урологии имени академика Б.У. Джарбусынова».
- 4) Нисанбаев Абдолла Дюсенбекович – ассистент кафедры хирургических болезней №1 с курсом урологии РГП на ПХВ «Казахский Национальный Медицинский университет им. С.Д. Асфендиарова».
- 5) Макалкина Лариса Геннадьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии АО «Медицинский университет Астана», клинический фармаколог.

7.2. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7.3. Список рецензентов:

- 1) Жантелеева Лязат Асановна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой урологии Казахстанско-Российского Медицинского Университета.

7.4. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

7.5. Список использованной литературы:

- 1) Нечипоренко Н.А., Нечипоренко А.Н./Неотложные состояния в урологии: учебное пособие. – Минск: Высшая школа. – 2012. – С. 107–237.
- 2) Grabe M. (Chair), R. Bartoletti T.E. et al. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology. – 2015.
- 3) Глыбочко И.В., Аляев Ю.Г. / Практическая урология. Руководство для врачей. – М.: Медфорум, 2012. – 352 с.
- 4) Лопаткин Н.А., Перепанова Т.С. Рациональная фармакотерапия в урологии: Compendium. – М.: Литтера, 2015. – 448 с.
- 5) Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А. Синяк-ва Л.А. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и

мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. – М., 2015. – 72 с.

- 6) Колонтарев К.Б. Применение препаратов клюквы у больных с рецидивирующей мочевой инфекцией. Эффективная фармакотерапия. – 26/2013. – С. 43.
- 7) Cai T., Verze P., Brugnolli A., Tiscione D., Luciani L.G., Eccher C., Lanzafame P., Malossini G., Wagenlehner F.M., Mirone V., et al. Adherence to European Association of Urology Guidelines on Prophylactic Antibiotics: An Important Step in Antimicrobial Stewardship. *Eur Urol.* – 2015. doi: 10.1016/S1569-9056(15)60138-5
- 8) Wagenlehner F.M., Bartoletti R., Cek M., Grabe M., Kahlmeter G., Pickard R., Bjerklund-Johansen T.E. Antibiotic stewardship: A call for action by the urologic community. *Eur Urol.* – 2013; 64: 358–360. doi: 10.1016/j.eururo.2013.05.044
- 9) Sousa R., Munoz-Mahamud E., Quayle J., da Costa D.L., Casals C., Scott P., Leite P., Vilanova P., Garcia S., Ramos M.H., et al. Is asymptomatic bacteriuria a risk factor for prosthetic joint infection? *Clin. Infect. Dis.* – 2014; 59: 41–47. doi: 10.1093/cid/ciu235
- 10) Lee M.J., Kim M., Kim N.H., Kim C.J., Song K.H., Choe P.G., Park W.B., Bang J.H., Kim E.S., Park S.W., et al. Why is asymptomatic bacteriuria overtreated? A tertiary care institutional survey of resident physicians. *BMC Infect. Dis.* – 2015. doi: 10.1186/s12879-015-1044-3
- 11) Blok B. et al. EAU Guidelines on Neuro-urology. In: EAU Guidelines, edition presented at the annual EAU Congress London. – 2017. ISBN 978-90-79754-91-5 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25477258>
- 12) Koves B. et al. Systematic review on the management of asymptomatic bacteriuria. PROSPERO. – 2015. CRD42015016457. http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015016457
- 13) U.S. Department of Health and Human Services, F.D.A., Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Complicated Urinary Tract Infections: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry. – 2015. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm070981.pdf>
- 14) Cefai C. et al. NICE Guideline: Antimicrobial stewardship: systems and processes for effective antimicrobial medicine use. – 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng15>
- 15) Davey P. et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. 4: CD003543. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633313>
- 16) Cai T. et al. Adherence to European Association of Urology Guidelines on Prophylactic Antibiotics: An Important Step in Antimicrobial Stewardship. *Eur Urol.* – 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26001610>

Клинический протокол диагностики и лечения: Крипторхизм у детей

Одобрено Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
от 10 ноября 2017 года Протокол №32

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1. Код(ы) МКБ–10:

МКБ-10	
Код	Название
Q53.0	Эктопированное яичко
Q53.1	Одностороннее неопущение яичка
Q53.2	Двустороннее неопущение яичка
Q53.9	Неуточненное неопущение яичка

1.2. Дата разработки протокола: 2017 год.

1.3. Сокращения, используемые в протоколе:

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВПР – врожденный порок развития
КТ – компьютерная томография
ЛГ – лютеинизирующий гормон
МВС – мочевыводящая система
ОАК – общий анализ крови
ОАМ – общий анализ мочи
ОЦК – объем циркулирующей крови
ПГА – полигидроксиацетиловая
ПИТ – палата интенсивной терапии
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
Шр – шарьер

1.4. Пользователи протокола: врачи педиатры, детские урологи, врачи общей практики.

1.5. Категория пациентов: дети.

1.6. Определение:

Крипторхизм (аномалия расположения яичка), при котором его низведение в мошонку в ходе осмотра невозможно.

NB! Этиология: состоит в нарушении эмбрионального процесса опускания яичка в брюшинном пространстве в мошонку. Генетические факторы не установлены, однако крипторхизм входит в состав множества генетических синдромов, являясь определенным маркером дизэмбриогенеза.

Патогенез: основная роль отводится гормональным нарушениям андрогенов (особенно при двустороннем крипторхизме), механи-

ческим причинам (рубцовые изменения в паховом канале), дисплазии соединительной ткани.

Патоморфология: яичко может локализоваться в любом месте по пути перемещения от мезонефроса до дна мошонки, чаще всего оно уменьшено в размерах, имеет сниженную эластичность, возможно разделение придатка и яичка. Важно, что яичковые сосуды укорочены, что существенно затрудняет низведение яичка. В большинстве наблюдений крипторхизм сочетается с незаращением влагалищного отростка брюшины [1–7].

1.7. Клиническая классификация:

1.	Ложный крипторхизм (повышенный кремастерный рефлекс, яичко можно низвести в мошонку, но оно вновь занимает высокое положение)
2.	Истинный крипторхизм: а) абдоминальная ретенция (яичко в брюшинном пространстве живота); б) ингвинальная ретенция (яичко в паховом канале); в) наружная паховая эктопия (яичко вышло за пределы пахового канала и располагается в паховой области на апоневрозе); г) эктопия яичка (бедренная, промежностная).

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

2.1. Цель проведения процедуры/вмешательства:

- низведение яичка в мошонку.

2.2. Показания и противопоказания к процедуре/вмешательству:

Показания к процедуре/вмешательству:

- аномалия расположения яичка.

Противопоказания к процедуре/вмешательству:

- заболевания органов сердечно-сосудистой системы и дыхания.

2.3. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

Основные диагностические исследования:

- УЗИ органов мошонки и пахового канала [8] – для определения локализации и размеров яичка;
- КТ без/с трехмерным изображением – для определения размеров и локализации яичка – по показаниям.

Диагностические исследования по показаниям:

- общий анализ крови – определение гемоглобина, подсчет лейкоцитов, подсчет эритроцитов, тромбоцитов, определение СОЭ, подсчет лейкоцитарной формулы;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови – общий билирубин кро-

ви и его фракции, определение глюкозы крови, общий белок крови, определение АЛТ, АСТ, калий, натрий, креатинин, мочевины;

- определение группы крови, резус-фактора;
- кровь на ВИЧ;
- электрокардиография;
- УЗИ органов брюшной полости и мочевыводящей системы – по показаниям;
- половой хроматин – определение пола ребенка;
- уровень тестостерона – определение уровня гормона в крови;
- ЛГ и ФСГ в сыворотке крови – определение уровня гормона в крови.

2.4. Требования к проведению процедуры/вмешательства:

Условия для проведения процедуры/вмешательства:

- наличие отделения хирургического профиля с операционным блоком и отделении интенсивной терапии и реанимации (или ПИТ палата).
- при лапароскопической орхидопексии или проведения диагностической лапароскопии – наличие эндовидеохирургического оборудования.

Непосредственная методика проведения процедуры (вмешательства):

- при двустороннем крипторхизме и крипторхизме с брюшной ретенцией – лапароскопическая ревизия элементов яичка в брюшной полости и в паховом канале, с последующим низведением и орхидопексией.
- при односторонней эктопии яичка – ревизия, одноэтапная или двухэтапная (при коротких элементах семенного канатика) орхидопексии.

Медикаментозное лечение: для получения благоприятных условий формирования косметического эффекта, а также профилактики послеоперационного нагноения раны:

1) **антибактериальная терапия** с целью профилактики послеоперационных осложнений и для предоперационной подготовки: цефалоспорины I или II поколения, по показаниям III поколение из расчета 25–75 мг/кг, 1–2 введения, по показаниям до 7 дней.

2) **при грибковых заболеваниях:**

- флуконазол (50 мг, 150 мг), 1 раз в день из расчета 3–6 мг/кг в сутки, параллельно с антибактериальной терапией.

3) **местноанестезирующие, наркотические и ненаркотические средства:**

- ибупрофен 5–10 мг/кг/сут. длительность лечения по показаниям, обезболивание в раннем послеоперационном периоде;
- дифенгидрамин 1%, 50–150 мг/сут., длительность лечения по показаниям, премедикация до операции и обезболивание в раннем послеоперационном периоде;
- атропин 0,1%, 0,01 мг/кг, для премедикации;
- кетамин 4–5 мг/кг, для вводного наркоза;

- севофлуран ингаляционный 150,0 мл, для ингаляционного наркоза;
- лидокаин 1–2% 2,0 мл, растворитель препаратов и местный анестетик.

4) **инфузионная терапия для восполнения ОЦК, восстановление водно-электролитных расстройств – во время проведения операции:**

- раствор натрия хлорид 0,9%, 10–30 мл/кг в/в и для разведения и растворения вводимых парентерально лекарственных препаратов;
- раствор натрия хлорида раствор сложный 10–30 мл/кг, коррекция солевого баланса.

5) **симптоматическая терапии:**

- этамзилат, гемостатическая терапия (по показаниям);
- симетикон 40–100 мл, профилактика газообразования в послеоперационном периоде (по показаниям).

Требования к оснащению, расходным материалам:

- сыворотка для определения группы крови, 1 набор;
- вазелин стерильный жидкий 1 флакон, 5 мл;
- алсепт 1,0 л №1, для обработки рук медицинского персонала;
- спирт медицинский 96% 100 мл, №3, асептика и антисептика;
- йодповидон 1%, 150,0 мл №1, асептика и антисептика;
- бриллиантового зеленого раствор спиртовой №1, для обработки раны;
- хлорамин 0,25%, 0,8 кг, асептика и антисептика;
- катетер подключичный №1, для в/в ведения лекарственных препаратов;
- трубка интубационная №1, для интубаций верхних дыхательных путей;
- кислород 1 ч. = 180 литров (360 литров), для ИВЛ;
- система инвазионная;
- углекислый газ 1 час = 50 литров (50 литров), для создания пневмоперитонеума;
- комплект одноразового стерильного операционного обкладочного материала, №1;
- стерильный рукав для изоляции эндоскопической камеры и провода, одноразовый, №1;
- комплект стерильного набора (халат, чепчик, бахилы) для хирурга, одноразовый, №2;
- периферический ангиокатетер №3, для в/в лекарственных препаратов;
- шприцы одноразовые 2,0, 5,0, 10,0, 20,0, №20, для инъекций;
- катетер мочевого Нелатона – 6 Шр., 8 Шр., 10 Шр., №2, для дренирования мочевых путей при лапароскопических вмешательствах;
- скальпель (остроносый – 11), стерильный, одноразовый, №11;
- трубка интубационная №1, для интубаций верхних дыхательных путей;

- шелк 3-0, 4-0 №1, для фиксации яичка к бедру при двухэтапных операциях, ушивание пахового канала;
- викрил, ПГА 4-0, 5-0, 6-0, 7-0 №10, колющая и режущая игла, для ушивания раны и фиксации яичка ко дну мошонки;
- тегадерм №2, для пластырного закрытия раны;
- установки уретрального катетера;
- марля 20 м, для перевязки послеоперационной раны;
- перчатки стерильные, анатомические №7-8, 50 пар, для перевязки раны; лейкопластырь бумажный, гипоаллергенный 50 см, для перевязки раны.

2.5. Методика проведения вмешательства:

При открытом и лапароскопическом методах оперативного лечения первым этапом необходимо определить локализацию, размеры яичка и наличие его элементов.

Вторым этапом – следует мобилизация яичка и его элементов.

Третий этап – фиксация ко дну мошонки или создание мошоночно-бедренного анастомоза при двухэтапных операциях.

2.6. Индикаторы эффективности процедуры:

- наличие яичка в мошонке с его дальнейшим развитием.

3. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА

3.1. Список разработчиков протокола:

- 1) Абекенов Бахытжан Дайрабаевич – кандидат медицинских наук, заведующий отделением урологии РГКП «Научный национальный центр педиатрии и детской хирургии».
- 2) Бишманов Рустем Какимжанович – врач-ординатор отделения урологии РГКП «Научный национальный центр педиатрии и детской хирургии».
- 3) Турсбеков Чокан Айтбекович – врач-ординатор отделения урологии РГКП «Научный национальный центр педиатрии и детской хирургии».
- 4) Сакенов Бауыржан Тилеукабылович – врач-ординатор отделения урологии РГКП «Научный национальный центр педиатрии и детской хирургии».

- 5) Юхневич Екатерина Александровна – клинический фармаколог и.о. доцента кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет».

3.2. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

3.3. Рецензенты:

- 1) Айнакулов Ардак Джаксылыкович – кандидат медицинских наук, врач детский уролог высшей категории, заведующий отделением урологии КФ «University Medical Center» «Национальный научный центр материнства и детства».

3.4. Указание условий пересмотра протокола: Пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

3.5. Список использованной литературы:

- 1) Урология. Национальное руководство / под ред. Н.А. Лопаткина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 340–351 с.
- 2) Детская хирургия. – Т. 2 / К.У. Ашкрафт, Т.М. Холдер. – СПб., Пит-Тал, 1997. – 280–287 с.
- 3) Bloom D.A. (1991) Two-step orchiopexy with pelvic clip ligation of the spermatic vessels. J. Urol. – 145: 1030–1033.
- 4) Arnbjornsson F, Mikaelsson C., Lindhagen T., et al (1996). Laparoscopy for non-palpable testis in childhood: is inguinal exploration necessary when vas and vessels are not seen. Eur J. Pediatr Surg. – 6: 7–9.
- 5) Peters C.A. (1993). Laparoscopy in pediatric urology. Urology. – 41 (1 suppl): 33–37.
- 6) Corkery J.J. (1975). Staged orchidopexy: a new technique. J. Pediatr Surg. – 10: 515–518.
- 7) Gill I.S., Ross J.H., Sung G.T., et al (2000). Need laparoscopic surgery for cryptorchidism: the initial series. J. Pediatr Surg. – 35: 1426.
- 8) Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA guideline. Kolon T.F., Herndon C.D., Baker L.A., Baskin L.S., Baxter C.G., Cheng E.Y., Diaz M., Lee P.A., Seashore C.J., Tasian G.E., Barthold J. Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA guideline. Linthicum (MD): American Urological Association Education and Research, Inc.; 2014 Apr. – 38 p. [244 references].

Эффективность силодозина (Урорек®) при лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы: максимальное снижение индекса инфравезикальной обструкции



А.А. Хамзин, Р.А. Фролов
НУО «Казахстанско-Российский Медицинский Университет», г. Алматы

Одной из основных причин симптомов нижних мочевых путей у мужчин старше 40 лет является доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), которая по данным исследований выявляется у 26,2% мужчин данной возрастной группы. Целью данного исследования являлась оценка эффективности применения силодозина (Урорек®) в дозировке 8 мг 1 раз в сутки для купирования обструктивной симптоматики ДГПЖ у мужчин старше 40 лет. За период с сентября 2016 года по декабрь 2017 года в исследование было включено 144 мужчин (жителей г. Алматы, Республики Казахстан) в возрасте от 56 лет до 81 года (63,9 [95% ДИ: 63,2, 64,5]) с диагнозом доброкачественной гиперплазии предстательной железы, которым была проведена урофлоуметрия (исходно, через 7, 14, 30, 60 и 120 дней после начала исследования), были заполнены опросники IPSS (исходно, через 30, 60 и 120 дней от начала лечения), а также 21 мужчине было проведено комплексное уродинамическое исследование с определением PdetQmax, Qmax и BOOI (исходно и через 120 дней). Отмечено достоверно значимое снижение индекса инфравезикальной обструкции на фоне приема силодозина (Урорек®) 8 мг 1 раз в сутки [-28,8 [95% ДИ: -28,2, -29,5] или -44,5% [95% ДИ: -43,4%, -45,5%] (p<0,001)], снижение баллов по IPSS через 30, 60 и 120 дней после начала лечения [-6,3 [95% ДИ: -5,9, -6,7], -6,5 [95% ДИ: -6,1, -6,9], -6,8 [95% ДИ: -6,4, -7,2] соответственно (p<0,001)], увеличение Qmax через 7, 14, 30, 60 и 120 дней после начала лечения [+1,1 мл/с [95% ДИ: 1,0 мл/с, 1,2 мл/с], +1,6 мл/с [95% ДИ: 1,5 мл/с, 1,7 мл/с], +2,4 мл/с [95% ДИ: 2,3 мл/с, 2,5 мл/с], +2,5 мл/с [95% ДИ: 2,4 мл/с, 2,6 мл/с], +2,5 мл/с [95% ДИ: 2,4 мл/с, 2,7 мл/с] соответственно (p<0,001)]. Данные, полученные в исследовании, позволяют рекомендовать силодозин (Урорек®) в дозировке 8 мг один раз в сутки в качестве препарата первой линии для патогенетического лечения инфравезикальной обструкции, обусловленной доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, индекс инфравезикальной обструкции, силодозин.

Одной из основных причин симптомов нижних мочевых путей у мужчин старше 40 лет является доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ). Гистологическая распространенность ДГПЖ, которая была рассмотрена в нескольких исследованиях аутопсии во всем мире, составляет от 20% для мужчин в возрасте 40 лет и достигает 80–90% для мужчин в возрасте 70–80 лет [22]. Однако не у всех людей с гистологическим ДГПЖ

будут развиваться значительные симптомы нижних мочевых путей (СНМП), и только около 1/3 мужчин с наличием ДГПЖ обращаются за помощью к врачу-урологу [17].

По данным мета-анализа, проведенного в 2017 году на основе 30 крупных эпидемиологических исследований, было выявлено, что наибольшая распространенность ДГПЖ была отмечена в США – более 45% [17], а самая низкая распространенность была обнаружена

в Шанхае (Китай) и составила всего около 12% [7]. Средняя суммарная распространенность (по данным мета-анализа) оказалась на уровне 26,2% (95% ДИ: 22,8–29,8%), то есть у каждого четвертого мужчины [14]. Причем показатели распространенности ДГПЖ за каждое десятилетие с 1990 по 2017 г. составили 26,6%, 27,8% и 22,8% соответственно, то есть существенно не изменяются уже на протяжении почти 30 лет [14].

Согласно данным Агентства РК по статистике, в 2012 году численность населения составляла 16,7 миллиона жителей, из них – около 2,9 миллиона составляли мужчины в возрасте от 40 лет и старше (17,4% от общей численности). С 2012 по 2017 годы процентное соотношение мужчин данной возрастной группы находилось в диапазоне 17,2–17,5% [11]. Учитывая данные о распространенности ДГПЖ среди мужчин в возрасте старше 40 лет (26,2%), можно предположить, что данная проблема к началу 2018 года с численностью населения в 18,3 миллионов человек и увеличением продолжительности жизни встречается у большего количества мужчин, которых насчитывается более 800 тысяч человек.

Понимание урологом патогенеза инфравезикальной обструкции, методов диагностики и способов ее лечения является ключевым моментом тактики ведения пациентов с клинической ДГПЖ, ведь если обструкция является серьезной, она может привести к повреждению мочевого пузыря и почек (возникновению гидронефроза, активации урологической инфекции, формированию почечной недостаточности, образованию конкрементов и дивертикулов), и вопрос может стоять не только об улучшении качества жизни, а о спасении функций органов или даже жизни пациента.

Важно отметить, что аденоматозный узел в периуретральной зоне, формирующий «среднюю долю», хоть и мал, может вызвать значительную обструкцию, в то время как узел, расположенный глубоко в переходной зоне, приводящий к формированию боковых долей, не может вызвать значительных препятствий [24].

В патогенезе ДГПЖ, как ведущий симптом, обструкция мочеиспускательного канала определяется не только вследствие увеличения предстательной железы [17], но также из-за патологического повышения тонуса гладкомышечной ткани предстательной железы и шейки мочевого пузыря, которое происходит вследствие увеличения количества

Таблица 1. α -блокаторы и их селективность

Действующее вещество	Дозировка, мг	Селективность
Празозин	2–20	$\alpha_{1A} = \alpha_{1B} = \alpha_{1D}$
Доксазалин	1–8	$\alpha_{1A} = \alpha_{1B} = \alpha_{1D}$
Теразозин	1–20	$\alpha_{1B} = \alpha_{1D} > \alpha_{1A}$
Альфузозин	10	$\alpha_{1A} = \alpha_{1B} = \alpha_{1D}$
Тамсулозин	0,4–0,8	$\alpha_{1A} = \alpha_{1D} > \alpha_{1B}$
Силодозин	4–8	$\alpha_{1A} > \alpha_{1D} \gg \alpha_{1B}$
Нафтопидил	25–75	$\alpha_{1D} > \alpha_{1A}$

α -адренорецепторов и их усиленной стимуляции со стороны симпатической нервной системы.

Предстательная железа содержит два типа α -адренорецепторов (α_1 и α_2), и только α_1 -подтип участвует в мышечном сокращении предстательной железы. В свою очередь α_1 -адренорецепторы подразделяются на три различных подтипа: α_{1A} , α_{1B} и α_{1D} . Именно α_{1A} -адренорецепторы в большей степени представлены в предстательной железе, простатической части уретры и мочевом пузыре, а функция их заключается в регуляции тонуса гладкомышечной ткани в предстательной железе, основании и шейке мочевого пузыря, уретре, семенных пузырьках и семявыносящих протоках.

При возникновении ДГПЖ количество α_{1A} -адренорецепторов увеличивается по сравнению с предстательной железой в норме (с 63% до 85%) [18]. Соответственно адекватным патогенетическим медикаментозным лечением обструктивной симптоматики является назначение селективных и даже суперселективных альфа $_{1A}$ -адреноблокаторов (табл. 1).

Согласно данным многих авторов, занимающихся исследованием проблемы обструкции при ДГПЖ, Международный показатель симптомов простаты (IPSS) имеет плохую корреляцию с обструкцией и поэтому его нельзя использовать отдельно для дальнейшего лечения симптомов нижних мочевых путей у мужчин (СНМП)/ДГПЖ [15]. Наиболее употребительным и широко распространенным методом, применяемым для диагностики инфравезикальной обструкции (ИВО)

и оценки качества проведенного лечения, является урофлоуметрия. Однако отмечено, что при использовании только урофлоуметрии высокая частота как ложноотрицательных результатов (7–25%), так и ложноположительных (25%) [20].

Показатели урофлоуметрии без одновременного определения детрузорного давления не позволяют отличить ИВО от сниженной сократительной активности мочевого пузыря. Для этих целей используют исследование «давление/поток» [12]. В основе метода лежит анализ взаимоотношений максимальной скорости мочеиспускания (Q_{max}) и давления, создаваемого детрузором в момент достижения максимальной скорости мочеиспускания ($PdetQ_{max}$), и рассчитывается по формуле: $BOO\ index\ (BOOI) = PdetQ_{max} - [2 \times Q_{max}]$.

Инфравезикальная обструкция диагностируется при BOOI больше 40, либо при давлении детрузора во время максимальной скорости мочеиспускания ($PdetQ_{max}$) более 50 см водного столба.

Согласно литературным данным, максимальное снижение индекса инфравезикальной обструкции выявляется после проведения эндоскопических операций на простате, особенно после проведения гольмиевой лазерной энуклеации (HOLEP) – (-64,2) (рис. 1).

Гольмиевая лазерная энуклеация простаты (HOLEP) -64,2 77,8 179,3

И все же имеются ряд ситуаций, когда оперативное вмешательство пациенту не показано, ведь для принятия решения о тактике лечения конкретного пациента следует учитывать возраст, сопутствующие

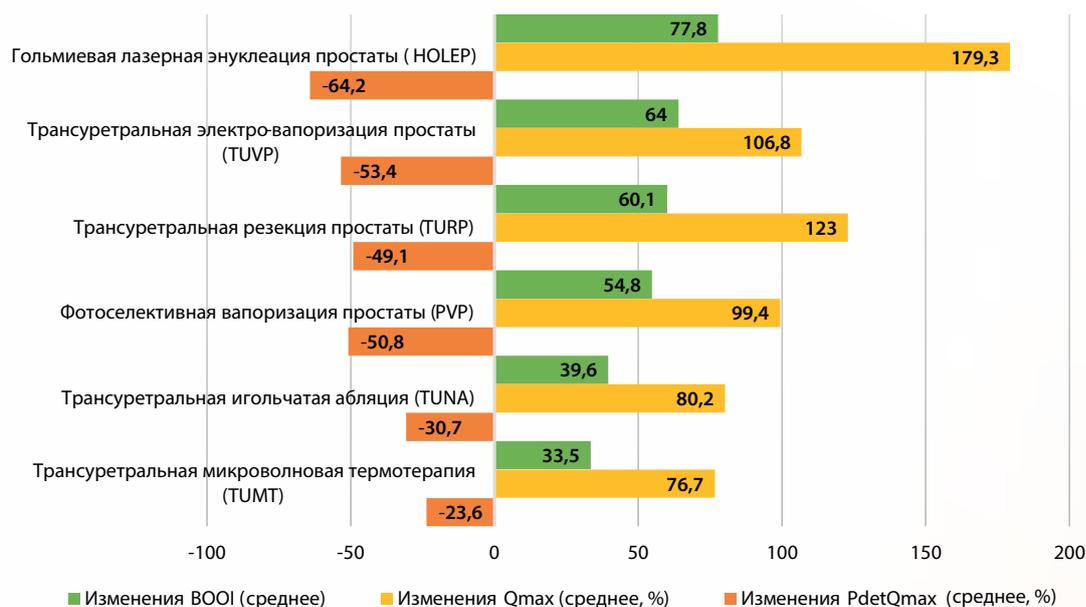


Рисунок 1. Уродинамические изменения после проведения эндоскопических операций по поводу СНМП/ДГПЖ (основано на данных Fusco F, 2017 [10])

болезни, социально-экономическое положение, а также предпочтения пациента.

Как было указано ранее, в медикаментозном лечении предпочтение следует отдать препаратам, влияющим на патогенез заболевания (на α_{1A} -адренорецепторы) и обладающим максимальной клинической значимостью.

Общий объединенный анализ проведенных исследований показал снижение BOOI для всех альфа-блокаторов. Однако самые высокие уровни улучшения BOOI были зарегистрированы в подгруппе исследований силодозина [9, 10, 21].

Среди селективных альфа-адреноблокаторов силодозин имеет большую эффективность (более чем в 2 раза) по позиции снижения Индекса инфравезикальной обструкции, чем тамсулозин (рис. 2).

За счет повышенной селективности силодозина для α_{1A} -адренорецепторов над подтипом α_{1B} -адренорецепторов снижается риск неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов. Как уже было отмечено, селективность силодозина по отношению к α_{1A} -адренорецепторам была примерно в 17 раз больше, чем у тамсулозина [6]. В наблюдениях M. Shah et al. выявлено, что около 40% мужчин с ДГПЖ страдают сер-

дечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). В ходе исследования обнаружено, что 75% мужчин с ДГПЖ и никтурией имеют более высокий уровень артериального давления (АД), особенно в ночные часы, по сравнению с лицами без патологии предстательной железы [23].

Согласно рекомендациям исследователей, занимающихся проблемой лечения ДГПЖ с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, применительно к пациентам с АГ и ДГПЖ сначала следует подобрать эффективный антигипертензивный препарат, а затем – высокоселективный α -адреноблокатор с минимальным воздействием на сердечно-сосудистую систему. В программе клинических исследований силодозина многие пациенты получали сопутствующую гипотензивную терапию (препараты, действующие на ренин-ангиотензивную систему, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов и диуретики), при этом у них не наблюдалось увеличения случаев ортостатической гипотензии. Силодозин не взаимодействует с гипотензивными лекарственными препаратами, в связи с этим не требуется снижения дозы во время одновременного применения с гипотензивной терапией [16].

Проблемы с артериальным давлением далеко не единственная патология среди мужчин старше 40 лет. Высокий процент мужчин данной возрастной группы страдают от эректильной дисфункции, лечение которой предусматривает прием препаратов блокаторов фосфодиэстеразы 5 типа (одним из побочных действий которого является гипотензивный эффект). Так, по данным турецких исследователей, среди мужчин старше 40 лет эректильная дисфункция встречалась в 33% случаев [5], а в недавнем исследовании, отражающем распространение проблем с эрекцией среди мужчин старше 40 лет без/с наличием симптомов нижних мочевых путей, выявлено, что эти цифры были на уровне 64,6% и 73,7% соответственно [4].

В Казахстане показатель распространения ЭД был 46,0% (2,1%) для 40–89-летних мужчин (n=879) (по классификации Cappelleri J.C. и др.), широко распространена проблема с эрекцией у мужчин старшей возрастной группы с наличием хронического простатита и/или ДГПЖ, причем подобная статистика характерна как для жителей города, так и для сельских жителей [1, 2, 3, 13]. Силодозин может сочетаться с ингибиторами фосфодиэстеразы-5 у пациентов с эректильной дисфунк-

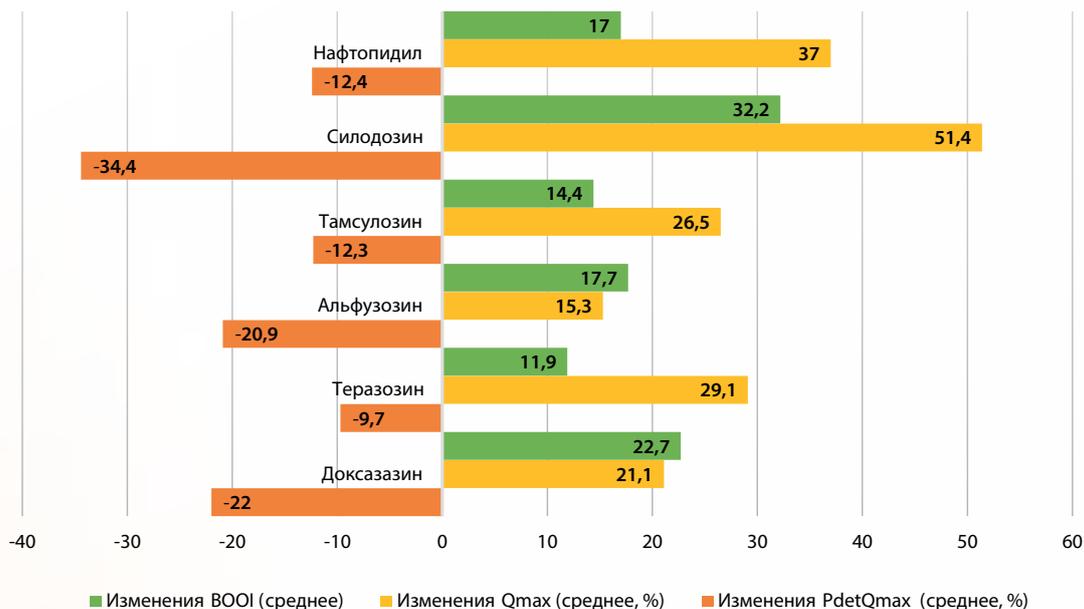


Рисунок 2. Уродинамические эффекты α -блокаторов при лечении пациентов с СНМП/ДГПЖ (основано на данных Fisco F, 2017 [10])

цией, причем при одновременном применении силодозина и этих препаратов коррекции доз не требуется [19].

Говоря об эффективности лечения обструктивной симптоматики при ДГПЖ силодозин, целесообразно привести следующие данные исследований: через 3 месяца лечения силодозином качество жизни значительно улучшилось (снизилось количество пациентов с 67,1% до 14,4%, неудовлетворенных качеством жизни, $p < 0,0001$); после трех месяцев лечения силодозином наблюдалось значительное снижение показателя IPSS с 16,2 до 9,7 баллов ($p < 0,0001$) [8].

Все вышеописанные данные побудили нас провести собственное исследование для оценки эффективности лечения силодозином (Урорек®) 8 мг симптомов нижних мочевых путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы на территории Республики Казахстан.

Цель исследования

Целью данного исследования являлась оценка эффективности применения силодозина (8 мг 1 раз в сутки) для купирования обструктивной симптоматики доброкачественной гиперплазии предстательной железы у мужчин старше 40 лет.

Материалы и методы исследования

За период с сентября 2016 года по декабрь 2017 года в исследование было включено 144 мужчины (жителей г. Алматы, Республика Казахстан) в возрасте от 56 лет до 81 года (63,9 [95% ДИ: 63,2, 64,5]) с диагнозом доброкачественной гиперплазии предстательной железы, с наличием ирритативной и обструктивной симптоматики. Условия включения пациентов в исследование: IPSS более 8 и длительность заболевания более 6 месяцев, Q_{max} от 5 до 15 мл/с, объем остаточной мочи < 150 мл, объем простаты более 26 см³, уровень ПСА – менее 4 нг/мл и отсутствие роста микрофлоры в посевах секрета предстательной железы. Данная группа пациентов получала амбулаторно силодозин (Урорек®) 8 мг однократно в сутки на протяжении 120 дней.

Методы оценки эффективности включали в себя изучение текущих жалоб, оценку симптомов заболевания в баллах по шкале IPSS, данные урофлоуметрии (в частности, максимальная скорость мочеиспускания). Все пациенты заполняли опросник IPSS четырехкратно: первый раз – на момент включения, второй раз – через 30 дней после начала исследования, третий раз – через 60 дней, четвертый раз – через 120 дней

после начала исследования. Урофлоуметрия (определение Q_{max}) проводилась всем пациентам исходно, через 7 дней, через 14, через 30, через 60 и через 120 дней после начала лечения.

Также в этот же период времени из данной группы участников исследования методом случайной выборки была отобрана группа, состоящая из 21 мужчины, которым провели комплексное уродинамическое исследование с определением давления детрузора во время максимальной скорости мочеиспускания ($PdetQ_{max}$) и рассчитали индекс инфравезикальной обструкции (BOOI). Данное исследование в связи с относительной дороговизной проводилось дважды (исходно и через 120 дней после лечения силодозином (Урорек®) в дозировке 8 мг однократно в сутки). Все пациенты подписали добровольное согласие на проведение подобного исследования.

Результаты исследования

Средний балл IPSS исходно составил 14,9 (95% ДИ: 14,4, 15,4), максимально – 23. Отмечено достоверно значимое снижение баллов по данному опроснику через 30, 60 и 120 дней после начала лечения (-6,3 [95% ДИ: -5,9, -6,7], -6,5 [95% ДИ: -6,1, -6,9], -6,8 [95% ДИ: -6,4, -7,2] соответственно ($p < 0,001$) (рис. 3).

Средняя максимальная скорость мочеиспускания исходно составила 10,7 мл/с (95% ДИ: 10,5, 10,9), минимально – 7,9 мл/с.

Отмечено достоверно значимое увеличение максимальной скорости мочеиспускания через 7, 14, 30, 60 и 120 дней после начала лечения (+1,1 [95% ДИ: 1,0, 1,2], +1,6 [95% ДИ: 1,5, 1,7], +2,4 [95% ДИ: 2,3, 2,5], +2,5 [95% ДИ: 2,4, 2,6], +2,5 [95% ДИ: 2,4, 2,7] соответственно ($p < 0,001$) (рис. 4).

Средний балл ВООИ исходно составил 46,3 (95% ДИ: 44,6, 47,9), отмечено достоверно значимое снижение через 120 дней после начала лечения (-28,8 [95% ДИ: -28,2, -29,5] или -44,5% [95% ДИ: -43,4%, -45,5%] ($p < 0,001$)) (рис. 5).

Заключение

Применение силодозина (Урорек®) даже в течение одного месяца (30 дней) в дозировке 8 мг один раз в сутки приводило к снижению баллов по IPSS на 6,8 баллов (-45,5%), увеличению максимальной скорости потока мочи до 13,2 мл/с (+23,6%). Однако наиболее значимое изменение касалось снижения $PdetQ_{max}$ (-20,8 см H_2O , [95% ДИ: -19,9, -21,6], ($p < 0,001$)) и, как следствие, ВООИ (-28,8 [95% ДИ: -28,2, -29,5] или -44,5% [95% ДИ: -43,4%, -45,5%] ($p < 0,001$)). Именно изменение данных показателей свидетельствует об эффективном устранении инфравезикальной обструкции, ведь как было

показано в крупных исследованиях, IPSS имеет плохую корреляцию с обструкцией и поэтому его нельзя использовать отдельно для дальнейшего лечения СНМП/ДГПЖ, а показатели урофлоуметрии (в частности только Q_{max}) без одновременного определения детрузорного давления не позволяют отличить инфравезикальную обструкцию от сниженной сократительной активности мочевого пузыря.

Высокая уроселективность силодозина позволяет не только достигать быстрого (улучшение показателей уже через 7 дней после

начала приема), но в то же время стойкого эффекта (в данном исследовании в течение 120 дней), а также создает высокий профиль безопасности, что немаловажно для пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и эректильной дисфункцией.

Данные, полученные в исследовании, позволяют рекомендовать силодозин (Урорек®) в дозировке 8 мг один раз в сутки в качестве препарата первой линии для патогенетического лечения инфравезикальной обструкции, обусловленной ДГПЖ. ■

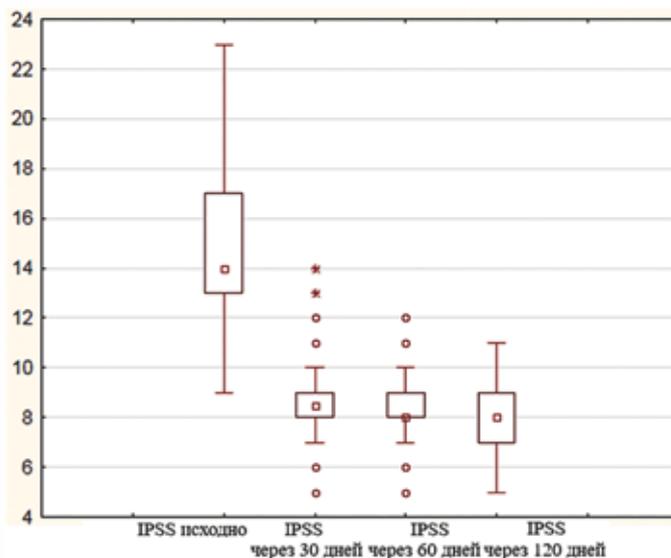


Рисунок 3. Изменения средних значений IPSS на фоне лечения силодозином

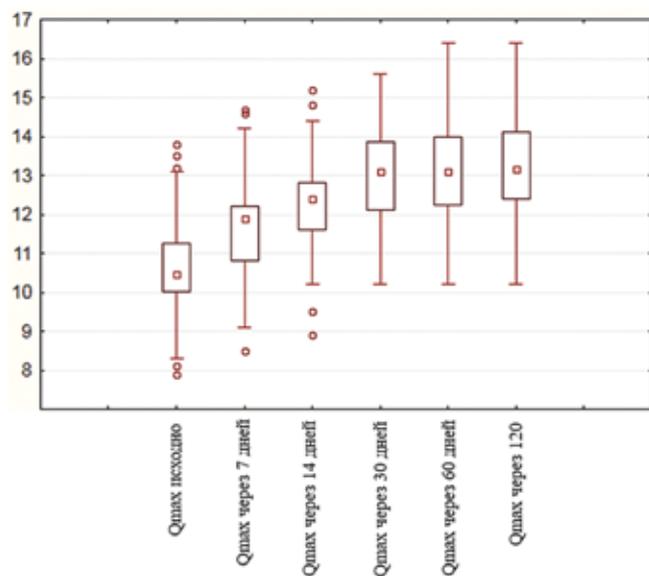


Рисунок 4. Изменения Q_{max} на фоне лечения силодозином

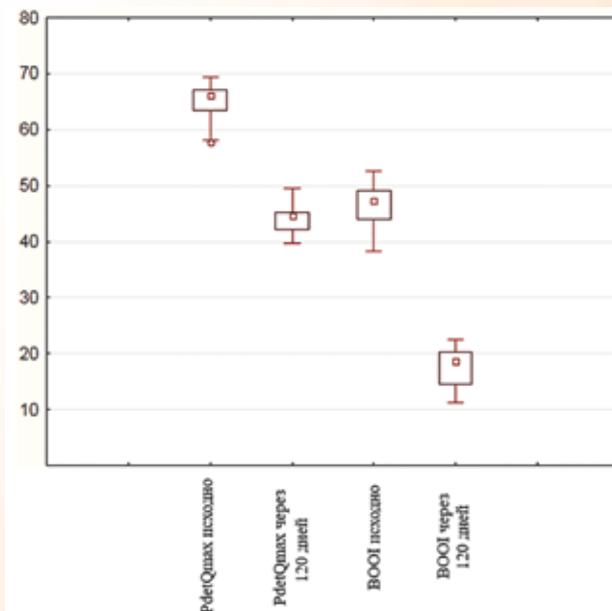


Рисунок 5. Изменения $PdetQ_{max}$ и ВООИ на фоне лечения силодозином

Список литературы

1. Хамзин А.А., Фролов Р.А., Зельцер М.Е. Распространение эректильной дисфункции и гипогонадизма в отдаленных районах Северо-Казахстанской области // Вестник КазНМУ. – 2013; 4 (1): 17–19.
2. Хамзин А.А., Фролов Р.А. Распространение эректильной дисфункции среди городского населения Республики Казахстан в возрасте от 21 до 79 лет. Современная медицина: актуальные вопросы // Сб. ст. по материалам XXX Международной научно-практической конференции Новосибирск: Изд. «СИБАК». – 2014; 4 (30): 89–93.
3. Хамзин А.А., Фролов Р.А., Зельцер М.Е. Влияние патологии предстательной железы на развитие эректильной дисфункции и гипогонадизма // Вестник КазНМУ. – 2013; 4 (1): 12–17.
4. Adegun P.T., Areo P.O., Solomon A., Dada S.A., Adebayo P.B. Erectile Dysfunction in Men with and without Lower Urinary Tract Symptoms in Nigeria // World J. Mens Health. – 2017; 35 (2): 107–114. doi: 10.5534/wjmh.2017.35.2.107.
5. Çayan S., Kendirci M., Yaman Ö., Aşçı R., Orhan İ., Usta M.F., Ekmekçioglu O., Kadioğlu A. Prevalence of erectile dysfunction in men over 40 years of age in Turkey: Results from the Turkish Society of Andrology Male Sexual Health Study Group // Turk J. Urol. – 2017; 43 (2): 122–129. doi: 10.5152/tud.2017.24886.
6. Curran M.P. Silodosin: treatment of signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia // Drugs. – 2011; 71 (7): 897–907.
7. Da J. et al. Prevalence of benign prostatic hyperplasia in Shanghai, China: A community-based study // J. Integr Nephrol Androl. – 2015; 2: 128–131.
8. Descazeaud A., Davin J.L., De La Taille A. et al. Evolution of lower urinary tract symptoms under silodosin: Factors influencing patients' satisfaction // Progres Urol. – 2014; 24 (3): 196–202.
9. Fusco F., Palmieri A., Ficarra V. et al. α_1 -blockers improve benign prostatic obstruction in men with lower urinary tract symptoms: a systematic review and meta-analysis of urodynamic studies // Eur Urol. – 2016; 69 (6): 1091–1101. doi: 10.106/j.eururo.2015.12.034.
10. Fusco F., Creta M., Imperatore V. et al. Benign prostatic obstruction relief in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic enlargement undergoing endoscopic surgical procedures or therapy with alpha-blockers: a review of urodynamic studies // Adv Ther. – 2017; 34 (4): 773–783. doi: 10.1007/s12325-017-0504-0.
11. <http://countrymeters.info/ru/Kazakhstan>. [Internet].
12. Jiang Y.H., Wang C.C., Kuo H.C. Videourodynamic findings of lower urinary tract dysfunctions in men with persistent storage lower urinary tract symptoms after medical treatment // PLOS ONE. – 2018; 13 (2): e0190704.
13. Khamzin A., Frolov R. Andrological aspects of men's health in Kazakhstan // Georgian Medical News. – 2015; 242: 7–12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26042441>.
14. Lee S.W.H., Chan E.M.C., Lai Y.K. The global burden of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: A systematic review and meta-analysis // Sci Rep. – 2017; 7 (1): 79–84.
15. Luo G.C., Foo K.T., Kuo T., Tan G. Diagnosis of prostate adenoma and the relationship of its site to bladder outlet obstruction // Singapore Med J. – 2013; 54: 482–486.
16. Montorsi F. Summary of product characteristics // Eur Urol Suppl. – 2010; 9: 491–495.
17. Naslund M. et al. The prevalence of LUTS and prostate enlargement in the primary care setting // Journal of Urology. – 2007; 177: 494–495.
18. Nasu K., Moriyama N., Kawabe K., Tsujimoto G., Murai M., Tanaka T., et al. Quantification and distribution of α_1 -adrenoreceptor subtype mRNAs in human prostate: comparison of benign hypertrophied tissue and non-hypertrophied tissue // Br J. Pharmacol. – 1996; 119: 797–803.
19. 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; 64 (1): 118–140.
20. Porru D., Jallous H., Cavalli V. et al. Prognostic value of a combination of IPSS, flow rate and residual urine volume compared to pressure-flow studies in the preoperative evaluation of symptomatic BPH // Eur Urol. – 2002; 41 (3): 246–249.
21. Roehrborn C.G. et al. α_1 -Blockers in Men with Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Obstruction: Is Silodosin Different? // Adv Ther. – 2016; 33 (12): 2110–2121. doi: 10.1007/s12325-016-0423-5.
22. Roehrborn C., McConnell J. Etiology, pathophysiology, epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia // Walsh P., Retik A., Vaughan E., Wein A., editors. Campbell's Urology. 8th ed. Philadelphia: Saunders. – 2002; 1297–1336.
23. Shah M.I., Butler M., Bramley T. et al. Comparison of health care costs and co-morbidities between men diagnosed with benign prostatic hyperplasia and cardiovascular disease (CVD) and men with CVD alone in a US commercial population // Curr Med Res Opin. – 2007; 23 (2): 417–26.
24. Singapore Urological Association Male Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Hyperplasia. Singapore Urological Association Clinical Guidelines for Male Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Hyperplasia // Singapore Medical Journal. – 2017; 58 (8): 473–480. doi: 10.11622/smedj.2017082.

УРОРЕК

Силодозин 4мг; 8мг



Частое мочеиспускание

Ночные позывы

Неполное опорожнение мочевого пузыря

УРОРЕК является уроселективным альфа-блокатором. Урорек способствует облегчению симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы, повышая качество жизни пациентов.

- ✓ **ВЫСОКО УРОСЕЛЕКТИВНЫЙ АЛЬФА-БЛОКАТОР**
- ✓ **СПОСОБСТВУЕТ ОБЛЕГЧЕНИЮ БОЛЬШИНСТВА БЕСПОКОЯЩИХ СИМПТОМОВ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (частое мочеиспускание, ночные позывы, императивные позывы к мочеиспусканию, капельное выделение мочи и неполное опорожнение мочевого пузыря)**
- ✓ **ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРИЗНАКОВ И СИМПТОМОВ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ

Урорек

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Силодозин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы твердые 4 мг; 8 мг

СОСТАВ

Одна таблетка содержит: активного вещества – силодозин 4,0 мг; 8,0 мг.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

лечение признаков и симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы у взрослых мужчин.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Капсулу следует принимать во время еды, предпочтительно в одно и то же время суток. Капсулу не следует проглатывать целиком, капсулу необходимо проглатывать целиком, запивая стаканом воды.

Рекомендуемая доза – по 1 капсуле Урорек 8 мг в сутки. Для пациентов категории пациентов рекомендуется начать с дозы 4 мг в сутки. Пациенты пожилого возраста.

Для пациентов пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

Почечная недостаточность

Для пациентов с легкой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина от 30 до 50 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Для пациентов со средней степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина от 30 до <30 мл/мин) рекомендуется начинать с дозы 4 мг в сутки, по оценке одной из лабораторий увеличить дозу до 8 мг в сутки, в зависимости от реакции пациента. Использование препарата для пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин) коррекция дозы не требуется.

Печеночная недостаточность

Для пациентов с легкой и средней степенью почечной недостаточности

коррекция дозы не требуется.

Поскольку данные отсутствуют, использование препарата пациентами с тяжелой степенью почечной недостаточности не рекомендуется.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Очень часто

- нарушение зрения, включая обратное зрение и аккомодацию

Часто

- головокружение, ортостатический гипотензия

- заложенность носа,

- диарея

Нечасто

- снижение либидо

- тахикардия

- головная боль

- тошнота, сухость во рту

- некорректируемые почечные пробы

- кожная сыпь, зуд, крапивница, ангионевротическая сыпь

- ортостатическая дисфункция

Редко

- обморок, потеря сознания

- рвотная рвота/кашель

Очень редко

- аллергические реакции, включая отек лица, протрузия века/глаза в стекловидном теле

Неизвестно

- интраокулярный синдром двойной радужки.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к действующему веществу или к капсуле (в том числе к вспомогательным веществам)

- артериальная гипотензия в анамнезе

- почечная недостаточность

- детский возраст до 18 лет

- почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 10 мл/мин)

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Антигипертензивные

Одновременное применение других антигипертензивных препаратов не рекомендуется.

Ингибиторы СРМТ

Не рекомендуется одновременное применение высокоселективных ингибиторов СРМТ (амлодипин, лозартанол, иретиномид, рилонери или шимодипин).

Ингибиторы СДЭ-5

Состояние пациентов, принимающих ингибиторы ПДЭ-5 одновременно с силодозин, должно контролироваться на предмет возможных побочных реакций.

Гипотензивные препараты

Рекомендуется проявлять осторожность при одновременном применении препарата с гипотензивными препаратами и контролировать состояние пациентов на предмет возможных побочных реакций.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не рекомендуется начинать лечение силодозин для пациентов, которым планируется провести хирургическую операцию по поводу катаракты. Рекомендуется прекратить лечение с блокаторами за 1-2 недели до хирургической операции.

Особые указания

Частота артериального действия силодозина очень низка. Пациентам с ортостатической гипотензией лечение силодозин не рекомендуется.

Полная зависимость

Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл/мин) лечение силодозин не рекомендуется.

Печеночная недостаточность

Поскольку данные в отношении применения препарата пациентам с те-

тяжелой степени почечной недостаточности отсутствуют, использование силодозина таким пациентам не рекомендуется.

Взаимодействие с алкоголем

Поскольку у доброкачественной гиперплазии предстательной железы и рака предстательной железы одинаковые симптомы, и учитывая существование пациентов, у которых подозреваются доброкачественная гиперплазия предстательной железы, должны проводиться обследования до начала лечения силодозин.

Беременность и грудное вскармливание

Силодозин противопоказан только для мужчин.

Осторожность

В клинических исследованиях при применении силодозина наблюдались нарушения с пониженным количеством спермы или без спермы из-за ферментативных особенностей оплодотворения.

Осторожность в приеме лекарственных средств на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Урорек в незначительной или в средней степени может повлиять на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Пациентам необходимо проинформировать о возможных симптомах, связанных с искусственной гипотензией (головокружение), в том, что они должны быть осторожны в управлении транспортными средствами и механизмами.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту

РФ-АС-5-ИП020170 от 21.02.2014 г. до 21.02.2019 г.

РФ-АС-5-ИП020171 от 21.02.2014 г. до 21.02.2019 г.

Регистрация ИР682 от 07.10.2016 г.



ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

DOI: 10.17650/2070-9781-2017-18-2-15-26

Эректильная дисфункция у пациентов с автономной диабетической нейропатией



Э.А. Повелица¹, Д.Г. Курбатов², Н.И. Доста³, Е.Н. Ващенко¹, А.Б. Малков¹, О.В. Пархоменко¹, В.А. Доманцевич¹, Д.М. Ниткин³, А.М. Шестерня¹

¹ ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель

² ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, г. Москва

³ ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск

Цель исследования – диагностика эректильных нарушений у мужчин с диабетической автономной нейропатией и определение тактики медицинской реабилитации пациентов с эректильной дисфункцией (ЭД) на фоне сахарного диабета (СД).

Материалы и методы. Были обследованы 30 пациентов с СД 1-го (n=15) и 2-го (n=15) типов. У больных отмечалась ЭД преимущественно тяжелой степени (Международный индекс эректильной функции (МИЭФ-5) – от 6 до 16 баллов). По результатам проведенного обследования пациентам было назначено консервативное лечение (ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, антихолинэстеразные препараты, препараты тиоктовой кислоты) в сочетании с ударно-волновой терапией на область полового члена. В группу сравнения были включены 15 здоровых молодых мужчин без признаков ЭД (21–22 балла по шкале МИЭФ-5). Гормональный статус определяли с помощью иммуноферментного анализа, ультразвукового и доплерографического методов исследования, выполняли ангиографическое исследование сосудов бассейна внутренней половой артерии (ВПА) и электронейромиографическое исследование нервов полового члена.

Результаты. По данным проведенного исследования, у 100% пациентов с СД был диагностирован кавернозный фиброз, регистрировались признаки ангиосклероза сосудов полового члена и ВПА. Во всех случаях была выявлена аксонопатия моторных и сенсорных порций нервов полового члена, в 42,9% – стенозо-окклюзионные изменения ВПА, обуславливающие нарушение и недостаточность артериальной перфузии в бассейне ВПА. **Заключение.** Денервационные изменения сенсорных и моторных порций нервов полового члена и гемодинамически значимые перфузионные нарушения в бассейне ВПА у пациентов с СД являлись ведущими патогенетическими факторами ЭД. У больных СД отмечалось снижение реакции ВПА на фармакологическую стимуляцию, причиной которого являются ангиосклероз и утрата эластичности стенки артерии. Отмечалась неэффективность консервативной терапии у пациентов с СД и ЭД тяжелой степени.

Ключевые слова: сахарный диабет, нейропатия, эректильная дисфункция, ультразвуковое исследование, электронейромиография, ангиография.

E.A. Povelitsa¹, D.G. Kurbatov², N.I. Dosta³, E.N. Vashchenko¹, A.B. Malkov¹, O.V. Parkhomenko¹, V.A. Domantsevich¹, D.M. Nitkin³, A.M. Shesternya¹

¹ Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

² Endocrinology Research Center, Moscow

³ Belorussian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk

Erectile dysfunction within the patients with autonomic diabetic neuropathy

Objective: diagnostics of erectile disorders within men with diabetic autonomic neuropathy and detection of rehabilitation methods of patients with erectile dysfunction (ED) affected diabetes mellitus (DM).

Materials and methods. Thirty patients with DM were examined (15 patients with type 1 and 15 patients with type 2 respectively). Patients with DM had ED mainly of severe form (IIEF-5 from 6 to 16 points). According to the results of conducted examination the patients were prescribed the course of conservative therapy including phosphodiesterase inhibitors of type V, anticholinesterase drugs, drugs of thiocetic acid. Conservative therapy was combined with shock wave therapy in the area of the penis. The group for comparison consisted of 15 healthy men (volunteers) without signs of ED (IIEF-5 21–22 points). Immune-enzyme analysis was used for detection of sex hormone status. Ultrasound, dopplerographic and X-ray methods were used for conduction of angiography of pool vessels of internal pudendal artery (IPA). Electroneuromyography of penis nerves was conducted.

Results. According to the conducted research patients with DM were diagnosed with cavernous fibrosis, angiосclerosis of IPA

and penis vessels in 100% cases. Axonopathy of motor and sensory nerves of penis was detected in 100% cases, stenosis and occlusion changes in IPA were detected in 42,9% cases causing disorder and insufficiency in arterial perfusion in IPA pool.

Conclusion. Denervation changes in sensory and motor nerves of penis and hemodynamically significant perfusion disorders in IPA pool were principal pathogenetic factors of ED within the patients with DM. Decrease of reaction of IPA to the pharmacological stimulation was noted within patients with DM, which was caused by the angiosclerosis and loss of arterial wall elasticity. There was noted inefficiency of conservative therapy within patients with DM and ED at severe stage.

Keywords: *diabetes mellitus, neuropathy, erectile dysfunction, ultrasound, electroneuromyography, angiography.*

Введение

По данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF), в 2014 г. в мире был зарегистрирован 371 млн. человек с сахарным диабетом (СД), число пациентов увеличивается с каждым годом [1].

Одним из серьезных и грозных осложнений СД является диабетическая нейропатия (ДН). По данным литературы, частота встречаемости ДН у пациентов с СД составляет 70–100%, при этом к моменту постановки диагноза у 25% пациентов с СД 2-го типа уже имеются клинические проявления ДН. Частота развития ДН при СД напрямую зависит от длительности заболевания и возраста пациентов. К факторам риска относят степень компенсации углеводного обмена, а также пол пациента – у мужчин ДН при СД регистрируется чаще, чем у женщин [2–4].

Особое место в структуре ДН занимает автономная диабетическая нейропатия (АДН), обусловленная поражением автономной нервной системы – симпатической и парасимпатической, – в том числе урогенитальная форма нейропатии. Основными клиническими формами урогенитальной АДН являются эректильная дисфункция (ЭД), ретроградная эякуляция, нейрогенный мочевого пузыря [5–8].

Считается, что у 50% пациентов с СД сначала развивается соматическая нейропатия, из них у 75–100% в дальнейшем регистрируется нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей. Данные Европейской ассоциации урологов свидетельствуют о том, что у 43–87% пациентов с СД 1-го типа независимо от возраста и пола встречается так называемая диабетическая цистопатия [8, 9].

По данным Массачусетского исследования по изучению вопросов старения мужчин показано, что СД является одним из основных фак-

торов риска развития ЭД, которая встречается у 50–60% мужчин, страдающих СД, в первые 10 лет заболевания. Установлено, что у пациентов с СД длительность заболевания коррелировала с тяжестью ЭД по шкале Международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5). При длительности СД до 5 лет тяжелые формы ЭД встречались в 30,8% случаев, более 20 лет – в 72,2% случаев [10–13].

Результаты исследований C.G. Vason и соавт. также свидетельствуют о том, что пациенты с СД 1-го и 2-го типов по сравнению с мужчинами без СД имели статистически значимо более высокий риск развития ЭД [14].

По данным Эндокринологического научного центра, при обследовании пациентов, обратившихся по поводу ЭД как единственного заболевания, более чем в 10% случаев в последующем был выявлен СД [15].

ЭД является типичным осложнением СД, которое в комплексе с другими диабетическими осложнениями (микро- и макроангиопатия, полинейропатия, ретинопатия) приводит к значительному снижению качества жизни пациентов. Важно отметить, что у больных СД в сочетании с ЭД другие диабетические осложнения прогрессируют значительно быстрее, чем у пациентов с СД, но без ЭД [16].

Урогенитальная АДН зачастую сочетается с другими автономными нейропатическими проявлениями СД, в первую очередь с сердечно-сосудистыми [17].

У пациентов с СД ЭД встречается в 3,3 раза чаще, чем у мужчин без хронической гипергликемии. По данным ЭНЦ, при СД 1-го типа распространенность ЭД у мужчин в возрасте от 18 до 30 лет встречается в 9,6% случаев, при СД 2-го типа – в 0%; в возрасте от 31 до 50 лет – в 50,9 и 43,3% случаев соответственно;

старше 50 лет – в 90,5 и 72,5% случаев соответственно [18].

В структуре причин ЭД на долю больных СД приходится более 40% случаев, т.е. практически каждый 2-й пациент, страдающий нарушением половой функции, имеет СД [19].

Афферентным звеном рефлекторной дуги возникновения эрекции является половой нерв (*n. pudendus*), аккумулирующий и передающий нервные импульсы от головки полового члена (ПЧ), кожи, кавернозных тел, которые поступают в парасимпатические центры S2–S4 спинного мозга и из которых затем через эфферентные нервные волокна формируются сакральное сплетение и парасимпатические эректильные нервы (*n. erigentes*), проходящие по заднебоковой поверхности предстательной железы, мембранозной части уретры и проникающие в кавернозные тела ПЧ. Парасимпатические эректильные нервы выполняют важную функцию. Они участвуют в иннервации гладкой мускулатуры кавернозной ткани, в частности улитковых артерий, способствуя расширению гладкой мускулатуры последних и активному кровенаполнению кавернозных тел ПЧ. Необходимо отметить, что половой нерв, несмотря на то, что является соматическим, в спинном мозге имеет общий центр с парасимпатическими эректильными нервами и общие пути пересечения в сакральном нервном сплетении [20].

Нарушение парасимпатического компонента автономной нервной системы в большей степени влияет на нарушение эрекции, в то время как нарушение симпатической иннервации ведет к развитию ретроградной эякуляции. Отмечено, что при СД ЭД развивается значительно раньше у молодых мужчин и пациентов среднего возраста [21].

Ведущим патогенетическим фактором ДН считается хроническая гипергликемия, приводящая к изме-

нению структуры и функции нервных клеток. Кроме того, большое значение имеют микроангиопатия (повреждение *n. vasa* с нарушением кровоснабжения нервных волокон) и метаболические нарушения, к которым относятся нарушения обмена фруктозы, синтеза компонентов мембран нервных клеток с последующим сбоем в проведении нервных импульсов, неферментативное и ферментативное гликирование структурных белков нервного волокна (миелина, тубулина), нарастание окислительного стресса, аутоиммунные процессы. В свою очередь, избыточный синтез свободных радикалов снижает содержание оксида азота – индуцированную релаксацию гладких мышечных волокон, что совместно с конечными продуктами гликирования приводит к развитию микрососудистых осложнений, усугубляющих ДН [22].

Получены данные, свидетельствующие о взаимосвязи ЭД и клинико-лабораторного течения СД. Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) у пациентов с ЭД и СД был статистически значимо выше, чем у пациентов без СД. Данный факт говорит о том, что чем хуже степень компенсации СД, тем чаще и быстрее у пациентов с СД развивается ЭД, и тем тяжелее степень ее проявления по шкале МИЭФ-5 [23, 24].

Нейрогенная ЭД является причиной СД 1-го типа в 91,7% случаев, 2-го типа – в 76,3% [18].

У пациентов с СД наряду с нейрогенным существуют и другие причинные факторы развития ЭД, что свидетельствует о ее многофакторности. Речь идет об эндокринном факторе, связанном с андрогенным дефицитом, и васкулогенных нарушениях в виде микро-, макроангиопатии с нарушением перфузии в бассейне внутренней половой артерии (ВПА) и артериях ПЧ [4, 25, 26]. Хроническая артериальная пенальная недостаточность при СД встречается у 50% мужчин [27].

По данным Р.В. Роживанова и соавт., вклад васкулопатий в развитие ЭД при СД 1-го типа – 19,6%, при СД 2-го типа – 47,3% [18, 28]. По результатам другого исследования, вклю-

чавшего 611 мужчин, нейрогенные изменения явились причиной ЭД при СД 1-го типа у 38,7% пациентов, при СД 2-го типа – у 66,2% больных [29].

Уровень андрогенов в плазме крови играет важную роль в возникновении эрекции. Установлено, что NO-синтаза – фермент, ответственный за синтез оксида азота, – является андрогензависимым. Помимо того, обнаружены рецепторы к андрогенам в нервных клетках тазовых парасимпатических ганглиев, в которых происходит синтез NO и вазоактивного интестинального пептида, а также стимуляция синтеза NO в ганглиях под влиянием андрогенов. Гипогонадизм является частым проявлением у пациентов с СД [7, 30].

Причины снижения уровня тестостерона у мужчин с СД различны. К ним относятся избыточная масса тела или ожирение, а также возрастное снижение секреции тестостерона [31].

В настоящее время существует большое число способов диагностики васкулогенной и эндокринной ЭД, но не внедрены эффективные методы диагностики урогенитальной формы ДН, которые позволили бы четко и однозначно определиться с тактикой медицинской реабилитации [32, 33].

Важно отметить деликатность проблемы ЭД, поскольку при ее медицинском обсуждении с мужчиной затрагиваются серьезные личные и интимные вопросы. Несмотря на регулярное наблюдение и лечение пациентов с СД, только 30–35% из них обсуждали проблему ЭД со своим врачом. Также имеет место недостаточно активный опрос пациентов самими врачами, несмотря на то, что данное расстройство является широко распространенным и на начальном этапе успешно лечится консервативными методами [26, 34].

Лекарственная терапия с использованием препаратов фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) при легких формах ЭД при СД имеет определенный успех при обязательном условии компенсации углеводного обмена [26, 29, 35].

Однако общепризнано, что консервативная терапия тяжелой нейрогенной и смешанной сосудисто-нейрогенной форм ЭД у пациентов с СД малоэффективна и единственным способом ее коррекции является эндопротезирование кавернозных тел ПЧ [27].

Поскольку этиология ЭД при СД является многофакторной (гипогонадизм, нейропатия, сосудистые нарушения, декомпенсация СД, психогенные факторы, влияние препаратов, используемых для лечения осложнений диабета), точная ее диагностика позволит выработать верную стратегию проводимой терапии и улучшить качество жизни пациентов.

В совокупности указанные патогенетические причины ЭД при урогенитальной форме АДН ведут к определенным трудностям в своевременной диагностике ЭД у пациентов с СД. В связи с этим врачу-андрологу приходится сталкиваться в своей практике с уже тяжелыми формами эректильных нарушений у мужчин с СД, когда консервативная терапия малоэффективна, а выбор способа медицинской реабилитации сексуальных нарушений требует проведения достаточно широкого спектра обследований для принятия правильного решения.

На сегодняшний день единственным объективным способом оценки денервационных нарушений ПЧ является электронейромиография (ЭНМГ). Накожная ЭНМГ позволяет регистрировать суммарную электрическую проводимость нервных структур, участвующих в обеспечении эрекции, несмотря на то что метод позволяет оценивать лишь денервационные нарушения в половом нерве, который является по своей природе соматическим [7, 15, 21, 31, 36].

Оценка перфузионных гемодинамических нарушений в бассейне ВПА у пациентов с СД и ЭД может быть произведена только при трансперинеальном ультразвуковом исследовании (УЗИ), включая артерии ПЧ, а также путем проведения ангиографического исследования внутренних подвздошных артерий.

Цель исследования – диагностика эректильных нарушений у мужчин с АДН и определение тактики медицинской реабилитации пациентов с ЭД на фоне СД.

Материалы и методы

Группа исследования составила 30 пациентов с СД 1-го (n=15) и 2-го (n=15) типов с длительным стажем. У больных отмечалась ЭД преимущественно тяжелой (6–16 баллов по шкале МИЭФ-5) степени. Средний возраст пациентов составил $54,4 \pm 13,7$ года. Из сопутствующей патологии у больных СД в 1 случае наряду с ЭД была диагностирована эректильная деформация ПЧ с углом девиации до 20° в латеральном направлении, в 10 случаях – доброкачественная гиперплазия предстательной железы без выраженных симптомов нижних мочевых путей (до 5 баллов по шкале IPSS), ретроградная эякуляция – в 1 случае, гидронефротическая трансформация левой почки с тазовой эктопией – в 1 случае, мочекаменная болезнь (камень в правой почке) без признаков обструкции верхних мочевых путей – в 1 случае, у 15 пациентов имел место мультифокальный атеросклероз с поражением аорто-подвздошно-бедренных сегментов с различной степенью выраженности гемодинамических нарушений. По результатам проведенного обследования больным был назначен курс консервативной терапии, включавший ингибиторы ФДЭ-5 (Сиалис, «Эли-Лилли», Франция) в дозе 20 мг, антихолинэстеразные препараты (Нейромидин, «Олайнфарм», Латвия) 20 мг 2 раза в сутки, а также был проведен курс инфузионной внутривенной терапии с препаратом тиоктовой кислоты. У 4 пациентов консервативное лечение сочеталось с ударно-волновой терапией на область ПЧ (Endorpuls 811, «Энраф Нониус», Нидерланды) до 18 тыс. ударов на курс. Через 3 мес. была произведена оценка качества половой функции.

Группа сравнения состояла из 15 здоровых молодых мужчин-добровольцев в возрасте $23,6 \pm 3,4$ года без признаков ЭД, с индексом по шкале

МИЭФ-5 21–22 балла, в том числе 10 молодых мужчин негроидной расы.

Алгоритм обследования пациентов с СД в обязательном порядке включал определение уровня простатического специфического антигена (ПСА), уровня общего тестостерона крови, проведение трансректального УЗИ, УЗИ ПЧ в серошкальном режиме и режиме цветного доплеровского картирования. Всем больным проводили фармакодоплерографию ПЧ в состоянии де- и тумесценции с использованием простагландина E₁ (Алпростан, «Зентива»; Вазaproстан, «Шварц Фарма») 7,5 мг. Трансперинеальным доступом у здоровых мужчин-добровольцев и пациентов с ЭД выполняли УЗИ ВПА с 2 сторон с оценкой перфузионных гемодинамических и морфометрических показателей. Исследование проводили на аппарате VOLUSON 730 (GE, ACCUVIX-V10) линейным датчиком 8–12 МГц. Определяли кровоток в артериях ПЧ путем оценки пиковой систолической скорости кровотока (ПССК) в тыльных и глубоких артериях ПЧ, глубокой тыльной вене ПЧ. Оценивали прирост показателей ПССК после фармагузки.

Определение половых и гипофизарных гормонов (эстрадиол, общий тестостерон, прогестерон, пролактин, фолликулостимулирующий гормон и лютеинизирующий гормон) в сыворотке крови, а также уровня общего и свободного ПСА осуществляли посредством проведения иммуноферментного анализа. Измеряли уровень HbA_{1c} в сыворотке крови с использованием стандартных наборов реактивов фирм Abbot (Ирландия) и Roche (Германия) на аппаратах Cobas 6000 и Architecti 2000. Все исследования проводились на базе Республиканского научно-практического центра радиационной медицины и экологии человека (Гомель, Республика Беларусь) в 2016 г.

Для определения диагностической ценности и правдоподобия трансперинеального исследования ВПА сопоставляли полученные результаты с результатами магнитно-резонансной томографии (МРТ) или динамической компьютерной контрастной ангиографии (ДККА)

подвздошных артерий. Были выполнены 30 МРТ (из них 15 – здоровым мужчинам) с анализом 60 половин таза и 15 ДККА с анализом 30 половин таза в режимах volume rendering и 3D-mip.

Исследование выполняли на 64-срезовом двухэнергетическом компьютерном томографе Discovery 750 (General Electric, США) в программе pelvis, толщина среза и промежуток между срезами составили 0,625 мм. Для контрастирования сосудов использовался препарат Омнипак (General Electric Healthcare, Ирландия) с содержанием йода 300 мг/мл, который вводили с использованием инъектора ULRICH (Ulrich Medical, США) в запрограммированном режиме.

МРТ-ангиографию выполняли на аппарате General Electric. Использовали 32-канальную синхронизированную приемную катушку. Толщина срезов составила 1,2–2,4 мм (межсрезовые пространства 0,6 и 1,2 мм соответственно, с 50% перекрытием) при размере пикселя 0,9–1,2 мм, в режимах T1 и T2. При построении 3D-модели (volume rendering и 3D-mip) мы получали полноценные изображения в любой плоскости с минимальными искажениями благодаря практически изотропному вокселю. Оценивали визуализацию и проходимость ВПА с 2 сторон при сравнении обеих тазовых половин, включая экстратазовый отдел до уровня деления на тыльные и глубокие артерии ПЧ, наличие или отсутствие в них стенозо-окклюзионных поражений, вычисляли процент стеноза и его протяженность. Затем мы сопоставляли полученные доплерографические параметры артериального кровотока ПЧ с результатами ДККА и МРТ-ангиографии ПЧ.

Всем пациентам с ЭД выполняли аппликационную накожную ЭНМГ ПЧ. Исследование проводили на аппарате Нейро МВП-8 («Нейрософт», Россия). ЭНМГ проводили в 3 этапа. На 1-м этапе выполняли поверхностную миографию в режиме реального времени 1 мм/с. с амплитудой 0–600 мкВ. На 2-м этапе проводили стимуляционную миографию *m. bulbospongiosus* (*n. pudendus*,

n. dorsalis penis, через S3–S4 сегменты крестцового отдела спинного мозга). На 3-м этапе выполняли диагностику сенсорной порции тыльного нерва ПЧ (*n. dorsalis penis*). Поверхностная миограмма – изолиния в течение 30 мин. (за исключением артефактов) – свидетельствовала о патологии автономной иннервации ПЧ у пациентов с ЭД.

Результаты стимуляционной миографии *m. bulbospongiosus* (*n. pudendus*, *n. dorsalis penis*) оценивались по М-ответу: если М-ответ отсутствовал, это свидетельствовало о полном поражении указанных нервных стволов. Нарушение М-ответа при стимуляционной миографии возникало вследствие нейропатического поражения исследуемых нервов. Амплитуду М-ответа ниже 0,1 мВ расценивали как аксонопатию, выше 0,1 мВ – как норму. Необходимым условием являлось обязательное двустороннее проведение стимуляционной диагностики *m. bulbospongiosus* (*n. pudendus*, *n. dorsalis penis*).

Амплитуду сенсорного ответа *n. dorsalis penis* ниже 5 мкВ расценивали как выраженную аксонопатию, 5–10 мкВ – как умеренную, выше 10 мкВ – как условную норму. Необходимым условием проведения исследования была обязательная двусторонняя диагностика сенсорных порций указанного нерва. Также осуществляли оценку времени проведения электрического импульса по нервным структурам (мс) до достижения максимальной амплитуды по критерию латентности.

Оценку качества сексуального здоровья осуществляли с использованием шкалы МИЭФ-5 и шкалы оценки скорости и степени эрекции Юнема.

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0. Применяли непараметрические и параметрические методы статистической обработки полученных результатов. Рассчитывали средние величины (М), стандартное отклонение среднего значения ($\pm SD$), медиану (Me) и интерквартильный размах (Q25–75). Статистическая значимость разли-

чий исследуемых параметров между группами оценена с применением парного непараметрического критерия Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У пациентов с СД на момент проведения обследования отмечались признаки декомпенсации заболевания по основным клинико-лабораторным показателям, уровень HbA_{1c} в сыворотке крови составлял 8,2 (7,6; 8,7)%, что свидетельствовало об отсутствии компенсации на проводимой сахароснижающей терапии.

У пациентов с СД отмечалось увеличение размеров ПЖ, повышение значений в сыворотке крови как общего, так и свободного ПСА по сравнению с группой здоровых мужчин. Эти различия были статистически значимыми ($p < 0,05$), но они объяснялись возрастными различиями групп исследования. Принципиально важной для нас являлась диагностика эректильных нарушений у пациентов с СД, а также установление причинно-следственной связи хронической гипергликемии с ЭД (табл. 1).

При анализе уровня половых гормонов в сыворотке крови у пациентов с СД отмечалось статистически значимо ($p < 0,05$) более высокое содержание эстрадиола (47,5 [28,2; 80,4] пг/мл) по сравнению с группой здоровых мужчин (24 [18,2; 27,1] пг/мл), однако значения уровня эстрадиола крови не превышали пороговое значение нормы (25,8–60,7 пг/мл). Данный факт выявленных различий, с нашей точки зрения, объясняется эскалацией процессов ароматизации тестостерона в эстрадиол, которые зачастую возникают у мужчин, с одной стороны, по мере увеличения возраста, с другой – обусловлены СД и ожирением. Сочетание СД и абдоминального ожирения сопровождается активацией системы фермента CYP-19 (ароматаза), в результате чего происходит снижение уровня тестостерона и повышение уровня эстрадиола крови. В нашем исследовании у пациентов с СД явлений гипогонадизма выявлено не

было, уровень общего тестостерона крови составил (5,2 [3,0; 7,5] нг/мл). В связи с этим эндокринный фактор как причина ЭД в данном исследовании не рассматривался (табл. 2).

Диагностику васкулопатий у пациентов с СД осуществляли посредством проведения УЗИ сосудов бассейна ВПА и ангиографического исследования внутренних подвздошных артерий. Трансперинеальным доступом выполняли ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) ВПА линейным датчиком в сагиттальной и фронтальной плоскостях. Ориентиром для топической локализации ВПА после ее выхода из малого таза являлись условные линии справа и слева, образованные за счет соединения крайних наружных точек линии биспинарум (линия, соединяющая седалищные бугры с 2 сторон) с нижней точкой в проекции луковичи губчатого тела ПЧ по средней вертикальной линии. Определяли направление кровотока ВПА у здоровых мужчин и пациентов с ЭД на промежности, тип кровотока (магистральный, магистральный измененный, коллатеральный). Оценивали наружные и внутренние контуры ВПА, изгибы, наличие стенозов и окклюзий. Измеряли длину ВПА на промежности, диаметр, глубину залегания ВПА в мягких тканях промежности. Результаты УЗИ ВПА трансперинеальным доступом и сосудов ПЧ представлены в табл. 3.

По результатам исследования мы делали заключение о наличии или отсутствии признаков нарушения артериального кровообращения по ВПА. Выполняли УЗДГ ПЧ, оценивали показатели кровотока в артериях ПЧ и сопоставляли с данными трансперинеального УЗИ ВПА у здоровых мужчин и у пациентов с ЭД.

В состоянии покоя у здоровых мужчин ПССК по ВПА составляла 21,5 (18,3; 24,3) см/с., после фармагрузки – 64,2 (38,2; 65,1) см/с. (у лиц как европеоидной, так и негроидной расы). Показатели ПССК по ВПА у здоровых мужчин в состоянии де- и тумесценции были в 2–3 раза выше, чем в артериях ПЧ.

У всех здоровых мужчин на промежности отмечался магистральный

Таблица 1. Характеристика пациентов, Q25–75 (Ме), (M±SD)

Группа исследования	Возраст, лет	Объем предстательной железы, см ³	Международный индекс эректильной функции, баллы	Простатический специфический антиген, нг/мл	
				общий	свободный
Пациенты с сахарным диабетом (n=30)	54,4±13,7*	31* (25,9; 47,0)	8±4	0,76* (0,48; 1,40)	0,33* (0,15; 0,55)
Здоровые мужчины (n=15)	23,6±3,4	16 (14,0; 25,2)	20±1,5*	0,01 (0,007; 0,06)	0,008 (0,001; 0,04)

* p<0,05.

Таблица 2. Характеристика пациентов по уровню содержания в сыворотке крови половых гормонов, Q25–75 (Ме)

Группа исследования	Эстрадиол, пг/мл	Тестостерон, нг/мл	Прогестерон, нг/мл	Пролактин, нг/мл	Фолликуло-стимулирующий гормон, мМЕ/мл	Лютеинизирующий гормон, мМЕ/мл
Пациенты с сахарным диабетом (n=30)	47,5* (28,2; 80,4)	5,2 (3,0; 7,5)	0,59 (0,32; 1,10)	11,3 (8,3; 15,3)	4,9 (3,7; 14,6)	7,4 (4,1; 11,4)
Здоровые мужчины (n=15)	24 (18,2; 27,1)	5,7 (2,32; 8,30)	0,38 (0,19; 1,10)	3,12 (2,6; 5,7)	3,12 (2,6; 5,7)	1,48 (1,2; 4,5)

* p<0,05.

Таблица 3. Пиковая систолическая скорость кровотока (см/с.) в сосудах бассейна внутренней половой артерии в покое и после фармакологической пробы, Q25–75 (Ме)

Бассейн внутренней половой артерии	Пациенты с сахарным диабетом (n=30)	Здоровые мужчины (n=15)	
<i>a. pudenda interna sin</i>	покой	14,6 (0; 20)	21,5* (18,3; 24,3)
	проба	24,8 (14; 55)	64,2* (38,2; 65,1)
<i>a. pudenda interna dex</i>	покой	15,1 (0; 22)	20,2* (19,1; 25,2)
	проба	20,3 (11; 35)	62,1* (35,6; 64,3)
<i>a. dorsalis penis sin</i>	покой	9,7 (0; 16,9)	12,2* (9,1; 13,8)
	проба	23,7 (10; 45)	52,1* (28,3; 54,3)
<i>a. dorsalis penis dex</i>	покой	10,4 (5,0; 10,5)	14* (12,1; 15,2)
	проба	25,3 (12,6; 38,4)	49,1* (25,6; 55,2)
<i>a. profunda penis sin</i>	покой	2,7 (0; 13)	9,7* (8,1; 15,2)
	проба	22,7 (6,4; 35,2)	30,2* (22,4; 35,6)
<i>a. profunda penis dex</i>	покой	4,2 (4; 9)	9,5* (8,6; 14,2)
	проба	22,8 (12; 8; 28,5)	34,2* (20,1; 37,8)

* p<0,05.

неизменный тип артериального кровотока, в 100% случаев регистрировали прямолинейный ход ВПА на промежности, в отличие от пациентов с СД и ЭД.

При сопоставлении данных УЗДГ ВПА и ангиографического исследования органов малого таза у

здоровых мужчин отмечалось полное совпадение результатов, свидетельствующих об удовлетворительной артериальной перфузии по ВПА, артериям ПЧ, отсутствии стенозов, окклюзий и правдоподобии трансперинеального УЗДГ ВПА.

При УЗДГ у всех здоровых муж-

чин на интракавернозное введение простагландина E₁ была зафиксирована реакция ВПА в виде расширения просвета артерии более чем на 50% от исходного значения, после фармпробы ВПА выпрямлялась, контуры ее становились более отчетливыми. Диаметр ВПА достигал

максимального значения 2,6 мм и был статистически значимо ($p < 0,05$) больше, чем в группе пациентов с СД.

У пациентов с СД при трансперинеальном УЗИ ВПА и артерий ПЧ отмечались различной степени выраженности фиброзно-склеротические изменения в кавернозной ткани ПЧ, были зарегистрированы статистически значимо ($p < 0,05$) низкие показатели ПССК по ВПА и артериям ПЧ в состоянии как де-, так и тумесценции по сравнению со здоровыми мужчинами. В 100% случаев у пациентов с СД независимо от его типа при УЗИ кавернозных тел ПЧ определялся кавернозный фиброз, фибросклероз белочной оболочки кавернозных тел ПЧ. У 20 (67,0%) пациентов с СД отсутствовала или была невыраженной реакция расширения ВПА $> 50\%$ от исходного диаметра сосуда на интракавернозное введение вазоактивного препарата. Диаметр ВПА на промежности после фармпробы был статистически значимо меньше ($1,5 \times 2,1$ мм), чем у здоровых мужчин ($p < 0,05$). У всех больных СД отмечались ультразвуковые признаки ангиосклероза ВПА и артерий ПЧ, что являлось объяснением сниженной реакции артерий на фармакологическую стимуляцию. У 6 (19,8%) пациентов были выявлены стенозы и полная окклюзия ВПА. У 24 (81,2%) больных по данным УЗИ ВПА на промежности был вы-

явлен магистральный неизменный тип кровотока, у 6 (19,8%) – магистральный измененный. Прямолинейность хода ВПА на промежности зарегистрирована у 24 (81,2%) пациентов (табл. 4).

Тип кровотока по ВПА имеет важное диагностическое значение. В норме он магистральный неизменный. При патологических изменениях в ВПА (ангиосклероз, стеноз, окклюзия) происходит изменение типа кровотока. При незначительных изменениях просвета и эластичности стенки появляется сначала магистральный измененный, а при полной окклюзии – коллатеральный. У 2 (6,6%) пациентов с СД на фоне недостаточности артериальной перфузии в артериях ПЧ была выявлена повышенная на > 10 см/с. пиковая скорость кровотока в глубокой тыльной вене ПЧ, что свидетельствовало о венозной утечке.

При анализе 60 тазовых половин у 30 пациентов с СД (ДККА, МРТ-ангиография) стенозы и окклюзии ВПА были выявлены в 13 случаях (26 тазовых половин). Выявленные изменения у пациентов с СД при ангиографическом исследовании были представлены одно- или двусторонними обрывами ВПА в тазовом и экстратазовом отделах. В ряде случаев наблюдались признаки мультифокального атеросклероза в ортоподвздошных артериях с 2 сторон

различной степени выраженности, вплоть до полной окклюзии устья внутренней подвздошной артерии с явлениями кальциноза атеросклеротических бляшек (рис. 1, 2).

ЭНМГ-исследование у пациентов с СД и ЭД выявило следующие изменения: среднее значение ($M \pm SD$) амплитуды М-ответа составило $0,075 \pm 0,004$ мВ, амплитуды сенсорного ответа – $3,20 \pm 0,21$ мкВ.

Полученные результаты ЭНМГ (латентность, амплитуда) в последующем нами расценивались либо как норма, либо как патология с одно- или двусторонним аксональным поражением сенсорных и/или моторных порций нервов ПЧ. Необходимо отметить, что в случае нейропатических нарушений у пациентов с СД отмечалось увеличение латентного времени до достижения максимальной амплитуды М-ответа и сенсорного ответа по сравнению со здоровыми мужчинами. У больных СД по данным ЭНМГ в 100% случаев нами были выявлены различной степени выраженности явления нейропатии – от легких нарушений проводимости до двусторонних выраженных аксонопатий моторных и/или сенсорных порций нервов ПЧ.

Полученные результаты ЭНМГ-исследования в группе здоровых мужчин статистически значимо отличались от результатов, полученных у пациентов с СД и ЭД ($p < 0,05$).

Таблица 4. Результаты трансперинеального ультразвукового исследования внутренней половой артерии в покое и после фармакологической пробы

Параметр	Пациенты с сахарным диабетом (n=30)	Здоровые мужчины (n=15)
Протяженность внутренней половой артерии, см	2,1÷4,5	2,8÷4,5
Глубина залегания внутренней половой артерии, см	2,0÷2,4	1,5÷2,6
Диаметр внутренней половой артерии, мм	покой	1,0÷2,0
	проба	1,5÷2,1
Ход внутренней половой артерии:	прямолинейный	24 (81,2%)
	непрямолинейный	6 (19,8%)
	стенозы	4 (13,2%)
	окклюзии	2 (6,6%)
	реакция расширения просвета внутренней половой артерии $> 50\%$	10 (33,0%)
	магистральный неизменный	24 (81,2%)
	магистральный измененный	6 (19,8%)
коллатеральный	–	–
		50 (100%)*
		нет
		нет
		50 (100%)*
		50 (100%)
		–
		–

* $p < 0,05$.

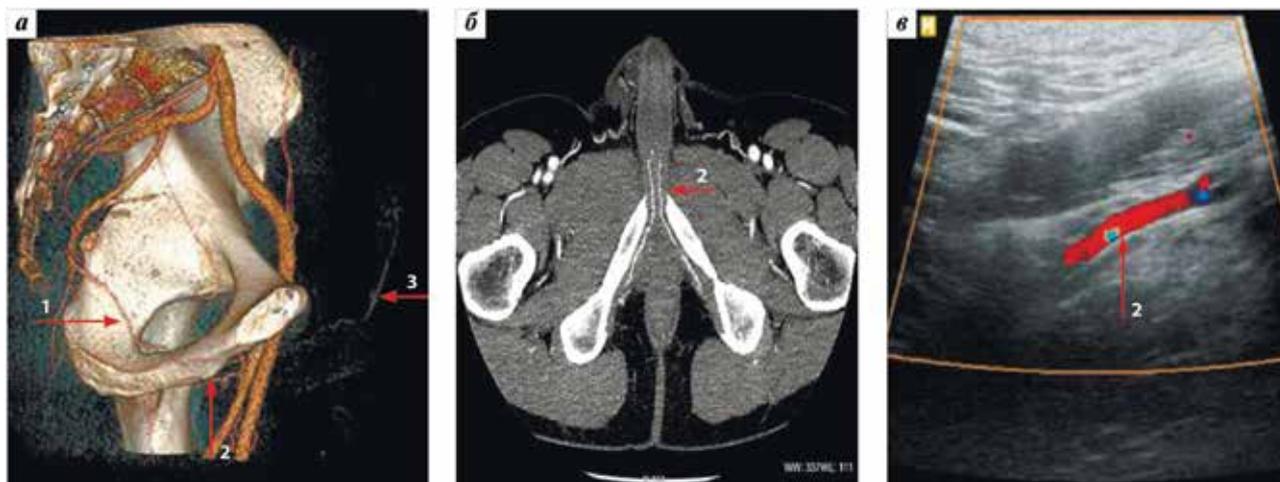


Рисунок 1. Динамическая компьютерная контрастная ангиография внутренней половой артерии слева (а), в 3D-режиме (б) и эхограмма при трансперинеальном ультразвуковом исследовании (в) у здорового мужчины (1 – тазовый отдел; 2 – экстратазовый отдел; 3 – тыльная артерия полового члена)

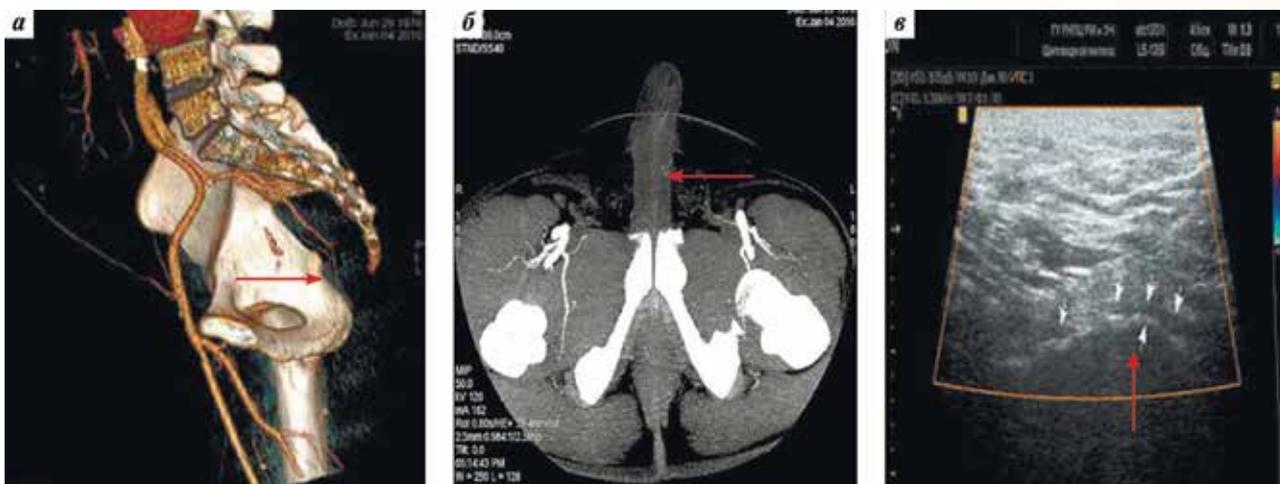


Рисунок 2. Динамическая компьютерная контрастная ангиография внутренней половой артерии (а, стрелкой указаны тазовый отдел, окклюзия на уровне *spina ischi* справа), в 3D-режиме (б, стрелкой указаны тыльные артерии полового члена, отсутствие визуализации) и эхограмма при трансперинеальном ультразвуковом исследовании (в, стрелкой указаны признаки стенозо-окклюзионного поражения и отсутствие кровотока в артерии) мужчины с эректильной дисфункцией

Среднее значение ($M \pm SD$) амплитуды М-ответа у здоровых добровольцев составило $0,19 \pm 0,02$ мВ, амплитуды сенсорного ответа – $11,4 \pm 1,1$ мкВ (табл. 5).

Через 3 мес. после проведенного обследования и курса консервативной терапии при контрольном анкетировании пациентов с СД и ЭД по шкале МИЭФ-5 нами не было выявлено улучшения половой функции.

Заключение

Ведущим патогенетическим фактором в развитии ЭД у пациентов с СД является нейропатия. АДН с аксональным поражением сенсорных и моторных порций ПЧ сочетается с микро- и макроангиопатией сосудов

бассейна ВПА, ангиосклерозом артерий ПЧ и явлениями кавернозного фиброза. У пациентов с СД и эректильными нарушениями наблюдалось нарушение артериальной перфузии по ВПА вследствие стенозов и окклюзий на фоне мультифокального атеросклероза. У пациентов с СД отмечается снижение реакции ВПА на фармакологическую стимуляцию, причинами которого являются ангиосклероз и утрата эластичности стенки артерии.

В связи с выраженными нарушениями иннервации ПЧ, нарушением артериальной перфузии по ВПА и сосудам ПЧ, которые были подтверждены результатами УЗИ, ЭНМГ, ангиографического исследо-

вания, отмечалась неэффективность консервативной терапии у пациентов с СД и ЭД тяжелой степени. Длительный прием нейропротекторов, ингибиторов ФДЭ-5, антихолинэстеразных препаратов, применение ударно-волновой терапии на область ПЧ не приводили к улучшению эрекции по шкале МИЭФ-5.

По данным [27], у 20–40% пациентов с СД консервативная терапия ингибиторами ФДЭ-5 оказывалась неэффективна.

Необходимо признать, что если консервативная терапия ЭД легкой степени тяжести у пациентов с СД приводит к улучшению половой функции, то единственно возможным методом коррекции ЭД тяже-

Таблица 5. Результаты электронейромиографического исследования пациентов (M±SD)

Исследуемый нерв	Латентность, мс Latency, ms		Амплитуда Amplitude	
	пациенты с сахарным диабетом	здоровые мужчины	пациенты с сахарным диабетом	здоровые мужчины
Правый + левый (<i>m. bulbospongiosus</i>) <i>n. pudendus</i> , S3–S4 (моторная)	8,7±1,1	3,3±0,74*	0,075±0,04 мВ	0,19±0,02* мВ
Правый + левый <i>n. dorsalis penis</i> , S3–S4 (сенсорная)	3,6±0,92	2,3±0,48*	3,2±0,21 мкВ	11,4±1,1* мкВ

* p<0,05.

лой степени у больных СД является эндофаллопротезирование. Учитывая наличие у пациентов с СД нейро- и микроангиопатии, проведение реваскуляризирующих открытых и эндоваскулярных операций на артериях бассейна ВПА в целях улучшения артериальной перфузии в случае выявленных стенозо-окклюзионных

поражений ВПА необходимо признать нецелесообразным [20, 23–25, 27, 28, 35, 37].

Непременным условием при рассмотрении вопроса эндофаллопротезирования у пациентов с ЭД на фоне СД является компенсация углеводного обмена. Учитывая высокий риск развития в постимплан-

тационном периоде у пациентов с СД инфекционных перипротезных осложнений, по нашему мнению, оптимальным является использование простых полужестких эндофаллопротезов, которые могут быть легко и без существенных материальных потерь в случае необходимости удалены. ■

Список литературы

1. International Diabetes Federation 2013. Available at: <http://www.Idf.org/worlddiabetesday/toolkit/gp/facts-figures/>.
2. Кравчун Н.А. Урогенитальная форма диабетической автономной нейропатии: распространенность, этиопатогенез, диагностика. Проблемы эндокринной патологии. – 2012; (2): 80–90. [Kravchun N.A. Urogenital form of diabetic autonomic neuropathy: prevalence, etiopathogenesis, diagnosis. Problemy endokrinnoy patologii = Problems of Endocrine Pathology. – 2012; (2): 80–90. (In Russ.)].
3. Hernandez Moreno P.N., Mendoza Martinez R., Hernandez Marin I. et al. Epidemiologic assessment of erectile function in a selected mexican population. Ginecol Obstet Mex. – 2003; 71: 332–42. PMID: 14515664.
4. Nusbaum M.R. Erectile dysfunction: prevalence, etiology, and major risk factors. J. Am Osteopath Assoc. – 2002; 102 (12 Suppl 4): 1–6. PMID: 12572634.
5. Хайкина Е.В., Решедько Г.К., Морозов М.В. Инфекции мочевыводящих путей у больных сахарным диабетом. Клиническая, микробиологическая и антимикробная химиотерапия. – 2008; 3 (3): 36–44. [Khaykurn E.V., Reshed'ko G.K., Morozov M.V. Urinary tract infection in patients with diabetes mellitus. Klinicheskaya, mikrobiologicheskaya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical, Microbiological and Antimicrobial Chemotherapy. – 2008; 3 (3): 36–44. (In Russ.)].
6. Верткин А.Л. Диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия. Лечащий врач. – 2006; (4): 29–31. [Vertkin A.L. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. Lechachshiy Vrach = Doctor. – 2006; (4): 29–31. (In Russ.)].
7. Галстян Г.Р., Шварц Я.Г., Дубский С.А. и др. Эректильная дисфункция как проявление урогенитальной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 1-го типа: эпидемиология, классификация, патофизиология, диагностика и методы лечения. Сахарный диабет. – 2014; (2): 126–32. [Galstyan G.R., Schwartz Ya.G., Dubskiy S.A. et al. Erectile dysfunction as a manifestation of urogenital autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus of the 1st type: the epidemiology, classification, pathophysiology, diagnosis and treatment. Sakharnyy diabet = Diabetes. – 2014; (2): 126–32. (In Russ.)].
8. Rampel C., Gillizer R. Raherni Sefal Diabetes mellitus and bladder function. Whats hold be considere? Urology. – 2003; 42: 1556–63. DOI: 10.1007/s00120-003-0456-7.
9. Деревянко И.И. Осложненные инфекции мочевыводящих путей: диагностика и лечение. Consilium Medicum. – 2003; 5 (7): 376–8. [Derevyanko I.I. Complicated urinary tract infections: diagnosis and treatment. Consilium Medicum. – 2003; 5 (7): 376–8. (In Russ.)].
10. Роживанов Р.В., Акимова А.Н., Дубский С.А. и др. Особенности заболеваний мочеполовой системы при сахарном диабете. Сахарный диабет. – 2009; (2): 40–5. [Rozhivanov R.V., Akimova A.N., Dubskiy S.A. et al. Features of diseases of the genitourinary system diabetes. Sakharnyy diabet = Diabetes. – 2009; (2): 40–5. (In Russ.)].
11. Siu S.C., Lo S.K., Wong K.W. et al. Prevalence of and risk factors for erectile dysfunction in Hong Kong diabetic patients. Diabet Med. – 2001; 18 (9): 732–8. PMID: 11606171.
12. Vinik A. Richardson D. Erectile dysfunction in diabetes. Diabetes Rev. – 1998; 6 (1): 16–33.
13. Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou D.G. et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: result of the Massachusetts Male Aging Study. J. Urol. – 1994; 151: 54–61.
14. Bacon C.G., Hu F.B., Giovannucci E. Association of Type and Duration of Diabetes With Erectile Dysfunction in a Large Cohort of Men. Diabetes Care. – 2002; 25 (8): 1417. PMID: 8254833.

15. Нарушения половой функции у мужчин при сахарном диабете. Под ред. М.И. Коган. – М.: МИА, 2005. [Sexual dysfunction in men with diabetes. By ed. I.M. Kogan. – Moscow: MIA, 2005. (In Russ.)].
16. Penson D.F., Latini D.M., Lubeck D.P. et al. Do impotent men with diabetes have more severe erectile dysfunction and worse quality of life than the general population of impotent patients? Results from the Exploratory Comprehensive Evaluation of Erectile Dysfunction (ExCEED). *Diabetes Care*. – 2003; 26 (4): 1093–9.
17. Дедов И.И. Эндокринология. – М.: Медицина, 2000. [Dedov I.I. Endocrinology. – Moscow: Meditsina, 2000. (In Russ.)].
18. Роживанов Р.В., Сунцов Ю.И., Курбатов Д.Г. Эректильная дисфункция у больных сахарным диабетом по данным контрольно-эпидемиологического исследования. *Сахарный диабет*. – 2009; (2): 51–4. [Rozhivanov R.V., Sunstov Yu.I., Kurbatov D.G. Sexual dysfunction in patients with diabetes according to epidemiological studies. *Sakharnyy diabet = Diabetes*. – 2009; (2): 51–4. (In Russ.)].
19. Berrada N.S., Kadri S., Mechakra-Tahiri N. et al. Prevalence of erectile dysfunction and its correlates: a population-based study in Morocco. *Int. J. Impot Res.* – 2003; 15 (Suppl 1): 53–7. DOI: 10.1038/sj.ijir.3900968.
20. Импотенция: интегрированный подход к клинической практике. Под ред. А. Грегуара, Дж.П. Прайора. – М.: Медицина, 2000. [Impotence: an integrated approach to clinical practice. Eds. by: A. Greguar, Dzh.P. Prayor. – Moscow: Meditsina, 2000. (In Russ.)].
21. Han P.Y., Ezquerro R., Pan K.M. et al. Comorbidities associated with diabetic foot complications among Asian Americans in southern California. *J. Am Podiatr Med Assoc.* – 2003; 93 (1): 37–41. PMID: 12533555.
22. Курбатов Д.Г., Галстян Г.Р., Роживанов Р.В. и др. Восстановление фертильности у больных сахарным диабетом 1-го типа. *Андрология и генитальная хирургия*. – 2013; (2): 51–4. [Kurbatov D.G., Galstyan G.R., Rozhivanov R.V., et al. The restoration of fertility in patients with diabetes mellitus of the 1st type. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery*. – 2013; (2): 51–4. (In Russ.)].
23. Роживанов Р.В., Лепетухин А.Е., Дубский С.А. и др. Особенности коррекции сексуальной функции у мужчин, больных сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. – 2010; (3): 30–1. [Rozhivanov R.V., Lepetukhina A.E., Dubskiy S.A. et al. Particularities of correction of sexual function in men with diabetes. *Sakharnyy diabet = Diabetes*. – 2010; (3): 30–1. (In Russ.)].
24. Romeo J.H., Seftel A.D., Madhun Z.T. et al. Sexual function in men with diabetes type 2: association with glycemic control. *J. Urol.* – 2000; 3 (163): 788–91. PMID: 10687978.
25. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы. Под ред. Э. Нишлаг, Г.М. Бере. – М.: Медицинское информационное агентство, 2005. [Andrology. Men's health and dysfunction of the reproductive system. Eds. by: E. Nishlag, G.M. Bere. – Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo. – 2005. (In Russ.)].
26. Yassin A., Diede H.E., Saad F. et al. Combination therapy of Tadalafil and Testosterone in hypogonadal non-responders. *Int. Y. Imp Research*. – 2003; 15 (Suppl): 27.
27. Бузиашвили И.И. Эректильная дисфункция у больных сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. – 2000; (3): 12–22. [Buziashvili I.I. Erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet = Diabetes*. – 2000; (3): 12–22. (In Russ.)].
28. Роживанов Р.В., Сунцов Ю.И., Калиниченко С.Ю. и др. Эректильная дисфункция у больных с малой длительностью сахарного диабета 2-го типа. *Сахарный диабет*. – 2004; (3): 26–7. [Rozhivanov R.V., Sunstov Yu.I., Kalinichenko S.Yu. et al. Erectile dysfunction in patients with short duration of diabetes mellitus of the 2nd type. *Sakharnyy diabet = Diabetes*. – 2004; (3): 26–7. (In Russ.)].
29. Курбатов Д.Г., Роживанов Р.В. Возможности терапии генитальной нейропатии ингибиторами фосфодиэстеразы V типа у больных сахарным диабетом. *Урология*. – 2009; (5): 48–9. [Kurbatov D.G., Rozhivanov R.V. Therapy genital neuropathy inhibitors of phosphodiesterase V type diabetic patients. *Urologiya = Urology*. – 2009; (5): 48–9. (In Russ.)].
30. Dhindsa S., Prabhakar S., Sethi M. et al. Frequent Occurrence of Hypogonadotropic Hypogonadism in Type 2 Diabetes. *J. Clin Endocrinol Metabol.* – 2004; 89 (11): 5462–8. DOI: 10.1210/jc.2004-0804.
31. Alexopoulou O., Jamart J., Maiter D. et al. Erectile dysfunction and lower androgenicity in type 1 diabetic patients. *Diabetes Metabol.* – 2001; 27 (3): 329–36.
32. Willke R.J., Yen W., Parkerson G.R. et al. Quality of life effects of alprostadil therapy for erectile dysfunction: results of a trial in Europe and South Africa. *Int. J. Impot Res.* – 1998; 10: 239–46. PMID: 9884920.
33. Fonseca V., Seftel A., Denne J. Fredlund Impact of diabetes mellitus on the severity of erectile dysfunction and response to treatment: analysis of data from tadalafil clinical trials. *Diabetologia*. – 2004; 47: 1914–23.
34. Kongkanand A. The Thai Erectile Dysfunction Epidemiological Study Group: Prevalence of erectile dysfunction in Thailand. *Int. J. Androl.* – 2000; 23 (Suppl 2): 77–80.
35. Есауленко Д.И., Роживанов Р.В., Калиниченко С.Ю. Эректильная дисфункция как одно из проявлений сахарного диабета. *Сахарный диабет*. – 2005; (1): 32–3. [Esaulenko I.D., Rozhivanov R.V., Kalinichenko S.Yu. Erectile dysfunction as one of the manifestations of diabetes. *Sakharnyy diabet = Diabetes*. – 2005; (1): 32–3. (In Russ.)].
36. Маркосян Г.Г., Коржачкина Н.Б., Никитин С.С. Новые технологии в диагностике и восстановительном лечении расстройств мочеиспускания после хирургического лечения рака предстательной железы. *Онкоурология*. – 2012; (1): 82–7. [Markosyan G.G., Korzhachkina N.B., Nikitin S.S. New technologies in the diagnosis and rehabilitative treatment of urinary disorders after surgical treatment of prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology*. – 2012; (1): 82–7. (In Russ.)].
37. Калиниченко С.Ю., Козлов Г.И., Дедов И.И. и др. Эректильная дисфункция у больных сахарным диабетом. Роль силденафила цитрата (виагры) в диагностике и лечении. – М., 2003. [Kalinichenko S.Yu., Kozlov G.I., Dedov I.I. et al. Erectile dysfunction in diabetic patients. The role of sildenafil citrate (viagra) in the diagnosis and treatment. – Moscow, 2003. (In Russ.)].

Впервые опубликовано в журнале «Андрология и генитальная хирургия», Т. 2, выпуск 18, 2017 г., стр. 15–26.

Применение гипотензивных препаратов различных классов на фоне хронической болезни почек



К.Ю. Скворцов¹, Ю.А. Царева¹, В.В. Скворцов², А.В. Сабанов²
¹ ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И. Разумовского МЗ РФ, г. Саратов
² ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, г. Волгоград

В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях было продемонстрировано, что прогрессирование хронических заболеваний почек скорее происходит за счет вторичных гемодинамических и метаболических факторов, нежели за счет активности самого патологического процесса. С точки зрения клинициста важны выявление и медикаментозная коррекция таких факторов, как внутриклубочковая гипертензия и гипертрофия клубочков, поскольку грамотно подобранное лечение способствует профилактике или минимизации дальнейшего повреждения клубочков [1–3].

Авторы считают возможным посвятить данную статью обзору опубликованных к настоящему времени данных экспериментальных исследований, доказывающих эффективность назначения антигипертензивной терапии, особенно применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) при хронической болезни почек (ХБП).

K.Y. Skvortsov¹, Y.A. Tsareva¹, V.V. Skvortsov², A.V. Sabanov²

¹ Saratov State Medical University, Saratov

² Volgograd State Medical University, Volgograd

Antihypertensive therapy in chronic kidney disease (according to foreign experimental studies)

Преимущественное влияние иАПФ на почечную гемодинамику

С терапевтической точки зрения, снижение уровня системного АД, положительно влияющее на клиническое течение целого ряда заболеваний почек в условиях эксперимента, реализуется по меньшей мере за счет снижения внутриклубочкового давления [1, 2, 4–6]. В этом контексте особенно эффективны иАПФ.

Данный эффект препаратов этой группы связан со снижением ангиотензин-II-опосредованного сопротивления эфферентных или постгломерулярных артериол [4, 5]. Дилатация эфферентных артериол облегчает выносящий ток крови из клубочков, что способствует сни-

жению внутриклубочкового давления независимо от уровня системного АД.

Некоторые авторы полагают, что отрицательное влияние ангиотензина II является следствием его локального синтеза, поскольку у ряда больных, страдающих ХБП, системный уровень этого фермента остается нормальным или пониженным (за счет увеличения объема циркулирующей крови) [7]. К примеру, в остаточной и нормально функционирующей ткани почки экспериментальной модели ХБП повреждение эндотелия или активация ассоциируются с усилением экспрессии мРНК ангиотензиногена, что впоследствии ведет к увеличению синтеза ангиотензиногена и ангиотензина II [8].

Другие механизмы действия иАПФ

В дополнение к снижению внутриклубочкового давления результаты экспериментальных исследований позволяют предположить реализацию эффектов иАПФ посредством других механизмов.

Ангиотензин II является фактором роста и, следовательно, уменьшение его продукции способно минимизировать выраженность гипертрофии клубочков, что за счет уменьшения радиуса капилляров будет снижать напряжение стенки капилляров клубочков [22, 23]. Данный протективный эффект наблюдается и в сосудах экстраренальной локализации, так как гипертрофия мышечного слоя сосудов у гипер-

тензивных животных менее выражена при назначении иАПФ, нежели при назначении тройной комбинации тиазидного диуретика, резерпина и гидралазина [11]. За реализацию данного васкулопротективного эффекта может отвечать подавление локального синтеза ангиотензина II.

Ангиотензин II непосредственно либо за счет повышения клубочкового давления способен усиливать продукцию внеклеточного матрикса и коллагена мезангиальными и клубочковыми клетками, что в свою очередь ускоряет процессы гломерулярного и тубулоинтерстициального фиброза [8, 22–25]. Этот эффект опосредуется за счет повышения синтеза и секреции трансформирующего фактора роста β , белков матрикса, тромбоцитарных факторов роста и ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-I) [8, 24, 26–29]. Введение иАПФ и/или БРА II уменьшает продукцию цитокинов, вероятно, за счет снижения клубочкового давления и/или подавления прямого действия ангиотензина II [26].

Способность иАПФ и/или БРА II блокировать развитие профибротических эффектов ангиотензина II может объясняться способностью этих препаратов снижать концентрации трансформирующего фактора роста β и PAI-I, а также повышать концентрации фактора роста гепатоцитов [30]. Именно благодаря этим эффектам, показанным на многочисленных экспериментальных моделях прогрессирующей почечной дисфункции, иАПФ и БРА II вызывают регрессию склероза ткани почки [28, 29, 31].

Применение иАПФ может влиять на селективные свойства мембраны клубочков, что предотвращает накопление макромолекул в клетках мезангиума и следующее за этим усиление продукции матрикса [32]. До настоящего времени неизученным остается вопрос о взаимосвязи этого эффекта со степенью снижения внутриклубочкового давления.

Ингибция продукции ангиотензина II на фоне использования иАПФ снижает синтез альдостерона.

иАПФ за счет подавления деградации ангиотензина I способствуют увеличению концентрации брадикинина, который уменьшает выраженность тубулоинтерстициального фиброза. Доказательством этого феномена являются результаты исследования, проведенного Schanstra J.P. et al. (2002). В качестве животной модели ускоренного тубулоинтерстициального фиброза использовали одностороннюю обструкцию мочеточника мыши или крысы. Авторы показали, что у нокаутных животных (генетическая абляция B2-/- у мыши) и животных с фармакологической блокадой рецепторов брадикинина B2 выраженность фиброза была больше по сравнению с трансгенными грызунами [33]. Брадикинин способен замедлить темпы развития фиброза за счет усиления деградации внеклеточного матрикса за счет активности металлопротеиназы-2 и других ферментов. Развития подобного антифибротического эффекта на фоне использования БРА II ожидать не приходится, поскольку применение последних не ведет к увеличению уровня брадикинина.

Возможная роль эндотелина

Эндотелин, являющийся мощным периферическим вазоконстриктором, участвует в процессах прогрессирования почечной недостаточности в основном за счет способности стимулировать развитие гипертрофии клубочков и синтез внеклеточного матрикса [34].

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА II)

Результаты экспериментальных исследований, посвященных изучению влияния и эффективности БРА II на прогрессирование почечной недостаточности, носят противоречивый характер [9]. С одной стороны, результаты не-

которых исследований позволяют предположить, что в нефропротективном аспекте БРА II не менее эффективны по сравнению с иАПФ [10–14, 30–32].

Однако данные других исследований, полученные в эксперименте, свидетельствуют о менее выраженном антипротеинурическом эффекте БРА II по сравнению с таковым, описанным для иАПФ [9, 15]. Возможно, различия в антипротеинурическом эффекте опосредуются за счет действия кининов, способствующих дилатации выносящей артериолы и снижению внутриклубочкового давления [9, 15]. Ангиотензинпревращающий фермент относится к семейству кининаз и, следовательно, повышение концентрации кининов наблюдается после ингибции АПФ. При действии БРА II данный эффект не наблюдается.

Подобная разноречивость результатов экспериментальных исследований может быть объяснена различными подходами к дозированию препаратов. Следует отметить, что в большинстве случаев определение дозировки препарата базировалось на максимально достигнутом уровне снижения артериального давления. Однако в ряде экспериментов отмечались гораздо более высокие уровни экспрессии рецептора к ангиотензину I в паренхиме почек по сравнению с таковыми, гладкомышечных элементов сосудистой стенки [16].

Это позволяет предположить, что для эффективной блокады данных рецепторов могут потребоваться более высокие дозировки БРА II, нежели их дозировки, достаточные для снижения уровня артериального давления. Возможно, именно эти высокие дозировки препаратов данной группы и вызывают подавление воспаления и способствуют более выраженной нефропротекции.

Проверка данной гипотезы проводилась в исследовании, выполненном Fujihara S.K. et al. (2005). В данной работе авторы

выполняли аблацию 5/6 ткани почек экспериментальных крыс и сравнивались эффекты применения лозартана в обычной дозировке 50 мг и с 10-кратным превышением таковой (500 мг), а также комбинации гидрохлортиазида/гидралазина в дозировках, эквивалентных по уровню снижения АД, наблюдавшегося при использовании 500 мг лозартана [17].

Авторам не удалось получить различий между двумя дозировками лозартана в отношении уровня внутриклубочкового давления и скорости клубочковой фильтрации, однако более низкие показатели уровня артериального давления и сосудистого сопротивления почечных сосудов фиксировались при назначении 500 мг лозартана.

Следует заметить, что назначение 50 мг лозартана в течение 4 месяцев после операции ассоциировалось с частичным уменьшением выраженности воспалительных процессов в почечной ткани и степени альбуминурии, тогда как использование этого препарата в дозе 500 мг полностью тормозило воспаление и вызывало регрессию потери белка. Результаты данной работы позволяют предположить, что эффективная блокада рецепторов ангиотензина I типа на фоне применения более высоких дозировок БРА II может ассоциироваться с максимальной выраженностью нефропротекции.

Другие антигипертензивные препараты

Применение антигипертензивных препаратов других групп (гидралазин, диуретики, антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы) в меньшей степени способствует регрессии внутриклубочковой гипертензии (за счет отсутствия влияния на дилатацию выносящей артериолы) и, следовательно, в меньшей степени оказывает протективный эффект в отношении прогрессирования поражений клубочков [5, 18].

Например, гидралазин и нифедипин обладают способностью

вызывать выраженную дилатацию приносящих или прегломерулярных артериол [5, 6, 19, 20]. Снижение сосудистого сопротивления в этих «локусах» способствует «трансляции» (передаче) системного АД к клубочкам, что в лучшем случае не сопровождается изменениями, а в худшем случае ведет к росту внутриклубочкового давления, даже несмотря на связанное с приемом препаратов снижение уровня системного АД.

Кроме того, вазодилатация, вызванная приемом препаратов, способна повысить активность ренин-ангиотензиновой системы. При сравнении блокаторов медленных кальциевых каналов дигидропиридиновой группы нифедипина и амлодипина с верапамилом и дилтиаземом установлено, что последние обладают меньшей вазодилатирующей активностью и способствуют снижению сопротивления эфферентных артериол [18, 19, 21].

Данные исследований, изучавших влияние антагонистов кальция на различные экспериментальные модели заболеваний почек, носят противоречивый характер: от увеличения выраженности протеинурии (что согласуется с концепцией повышения внутриклубочкового давления) и практически полного отсутствия протективного эффекта в отношении гломерулосклероза до положительного влияния за счет реализации механизмов, не связанных с регуляцией внутриклубочкового давления [6, 19, 20].

Заключение

Наиболее вероятно, что прогрессирование хронической болезни почек скорее происходит в результате действия вторичных гемодинамических и метаболических факторов риска. Антигипертензивная терапия, особенно с использованием иАПФ или БРА II, способствует уменьшению выраженности вторичного поражения почек.

Результаты экспериментальных исследований, изучавших влияние БРА II на замедление темпов прогрессирования ХБП, в

настоящее время носят противоречивый характер. Ряд опубликованных к настоящему времени результатов исследований позволяют сделать вывод об одинаковой эффективности иАПФ и БРА II. В то же время в других экспериментах антипротеинурический эффект БРА II значительно уступал таковому, наблюдавшемуся при использовании иАПФ.

Менее выраженный антипротеинурический эффект БРА II можно объяснить с позиций роста концентрации кининов на фоне применения иАПФ, в свою очередь ведущего к дилатации выносящей артериолы и снижению внутриклубочкового давления, а также использованием различных режимов дозирования антагонистов рецептора ангиотензина II. Для эффективной блокады рецепторов, расположенных в паренхиме почки, требуются более высокие концентрации БРА II, нежели для снижения артериального давления.

Нифедипин и гидралазин являются мощными дилататорами приносящих или прегломерулярных артериол. Несмотря на снижение уровня системного артериального давления в результате действия этих препаратов, регистрируется рост внутриклубочкового давления, вторичный по отношению к подавлению системы почечной ауторегуляции. В отличие от нифедипина и амлодипина, другим представителям группы антагонистов кальция (верапамилу и дилтиазему) свойственны менее выраженное дилатирующее влияние на афферентные артериолы и некоторое снижение сопротивления выносящих артериол.

Кроме того, в дополнение к снижению внутриклубочкового давления на фоне применения иАПФ, результаты экспериментальных исследований позволяют предположить, что положительное влияние препаратов этой группы также может быть связано с подавлением (блокадой) других эффектов ангиотензина II – гипертрофии клубочков и процессов фиброобразования. ■

Список литературы

1. Jacobson H.R. Chronic renal failure: pathophysiology. *Lancet*. – 1991; 338: 419.
2. Hollenberg N.K., Raij L. Angiotensin-converting enzyme inhibition and renal protection. An assessment of implications for therapy. *Arch Intern Med*. – 1993; 153: 2426.
3. Yu H.T. Progression of chronic renal failure. *Arch Intern Med*. – 2003; 163: 1417.
4. Brunner H.R. ACE inhibitors in renal disease. *Kidney Int*. – 1992; 42: 463.
5. Anderson S., Rennke H.G., Garcia D.L., Brenner B.M. Short and long term effects of antihypertensive therapy in the diabetic rat. *Kidney Int*. – 1989; 36: 526.
6. Brown S.A., Walton C.L., Crawford P., Bakris G.L. Long-term effects of antihypertensive regimens on renal hemodynamics and proteinuria. *Kidney Int*. – 1993; 43: 1210.
7. Rosenberg M.E., Smith L.J., Correa-Rotter R., Hostetter T.H. The paradox of the renin-angiotensin system in chronic renal disease. *Kidney Int*. – 1994; 45: 403.
8. Lee L.K., Meyer T.W., Pollock A.S., Lovett D.H. Endothelial cell injury initiates glomerular sclerosis in the rat remnant kidney. *J. Clin Invest*. – 1995; 96: 953.
9. Ichikawa I. Will angiotensin II receptor antagonists be renoprotective in humans? *Kidney Int*. – 1996; 50: 684.
10. Lafayette R.A., Mayer G., Park S.K., Meyer T.W. Angiotensin II receptor blockade limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J. Clin Invest*. – 1992; 90: 766.
11. Kakinuma Y., Kawamura T., Bills T. et al. Blood pressure-independent effect of angiotensin inhibition on vascular lesions of chronic renal failure. *Kidney Int*. – 1992; 42: 46.
12. Zoja C., Donadelli R., Corna D. et al. The renoprotective properties of angiotensin-converting enzyme inhibitors in a chronic model of membranous nephropathy are solely due to the inhibition of angiotensin II: evidence based on comparative studies with a receptor antagonist. *Am J. Kidney Dis*. – 1997; 29: 254.
13. Ots M., Mackenzie H.S., Troy J.L. et al. Effects of combination therapy with enalapril and losartan on the rate of progression of renal injury in rats with 5/6 renal mass ablation. *J. Am Soc Nephrol*. – 1998; 9: 224.
14. Zoja C., Corna D., Camozzi D. et al. How to fully protect the kidney in a severe model of progressive nephropathy: a multidrug approach. *J. Am Soc Nephrol*. – 2002; 13: 2898.
15. Hutchison F.N., Cui X., Webster S.K. The antiproteinuric action of angiotensin-converting enzyme is dependent on kinin. *J. Am Soc Nephrol*. – 1995; 6: 1216.
16. Gonçalves A.R., Fujihara C.K., Mattar A.L. et al. Renal expression of COX-2, ANG II, and AT1 receptor in remnant kidney: strong renoprotection by therapy with losartan and a nonsteroidal anti-inflammatory. *Am J. Physiol Renal Physiol*. – 2004; 286: F945.
17. Fujihara C.K., Velho M., Malheiros D.M., Zatz R. An extremely high dose of losartan affords superior renoprotection in the remnant model. *Kidney Int*. – 2005; 67: 1913.
18. Kvam F.I., Ofstad J., Iversen B.M. Effects of antihypertensive drugs on autoregulation of RBF and glomerular capillary pressure in SHR. *Am J. Physiol*. – 1998; 275: F576.
19. Bakris G.L. The effects of calcium antagonists on renal hemodynamics, urinary protein excretion, and glomerular morphology in diabetic states. *J. Am Soc Nephrol*. – 1991; 2: S21.
20. Griffin K.A., Picken M.M., Bidani A.K. Deleterious effects of calcium channel blockade on pressure transmission and glomerular injury in rat remnant kidneys. *J. Clin Invest*. – 1995; 96: 793.
21. Bakris G.L., Weir M.R., Secic M. et al. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int*. – 2004; 65: 1991.
22. Wolf G., Neilson E.G. Angiotensin II as a renal growth factor. *J. Am Soc Nephrol*. – 1993; 3: 1531.
23. Fogo A.B. The role of angiotensin II and plasminogen activator inhibitor-1 in progressive glomerulosclerosis. *Am J. Kidney Dis*. – 2000; 35: 179.
24. Kagami S., Border W.A., Miller D.E., Noble N.A. Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor-beta expression in rat glomerular mesangial cells. *J. Clin Invest*. – 1994; 93: 2431.
25. Boffa J.J., Lu Y., Placier S. et al. Regression of renal vascular and glomerular fibrosis: role of angiotensin II receptor antagonism and matrix metalloproteinases. *J. Am Soc Nephrol*. – 2003; 14: 1132.
26. Shankland S.J., Ly H., Thai K., Scholey J.W. Increased glomerular capillary pressure alters glomerular cytokine expression. *Circ Res*. – 1994; 75: 844.
27. Border W.A., Noble N.A. Interactions of transforming growth factor-beta and angiotensin II in renal fibrosis. *Hypertension*. – 1998; 31: 181.
28. Remuzzi A., Gagliardini E., Donadoni C. et al. Effect of angiotensin II antagonism on the regression of kidney disease in the rat. *Kidney Int*. – 2002; 62: 885.
29. Adamczak M., Gross M.L., Krtil J. et al. Reversal of glomerulosclerosis after high-dose enalapril treatment in subtotal nephrectomized rats. *J. Am Soc Nephrol*. – 2003; 14: 2833.
30. Ma L., Fogo A.B. Role of angiotensin II in glomerular injury. *Semin Nephrol*. – 2001; 21: 544.
31. Ma L.J., Nakamura S., Whitsitt J.S. et al. Regression of sclerosis in aging by an angiotensin inhibition-induced decrease in PAI-I. *Kidney Int*. – 2000; 58: 2425.
32. Remuzzi A., Puntorieri S., Battaglia C. et al. Angiotensin converting enzyme inhibition ameliorates glomerular filtration of macromolecules and water and lessens glomerular injury in the rat. *J. Clin Invest*. – 1990; 85: 541.
33. Schanstra J.P., Neau E., Drogoz P. et al. *In vivo* bradykinin B2 receptor activation reduces renal fibrosis. *J. Clin Invest*. – 2002; 110: 371.
34. Barton M., Sorokin A. Endothelin and the glomerulus in chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. – 2015; 35: 156.

Роль и место хронического простатита в структуре мужского бесплодия



Н.И. Симченко

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

По данным ВОЗ, только в США ежегодно хроническим простатитом (ХП) заболевает около 3 миллионов мужчин трудоспособного возраста [Дорофеев С.Д., Камалов А.А., 2003]. В России, по данным отечественных ученых, этим заболеванием страдает от 8 до 35% мужчин в возрасте 20–40 лет [Лоран О.Б., Сегал А.С., 2002, Ткачук В.Н. и др., 2006], а в мире, согласно последним эпидемиологическим данным, ХП встречается у 2,5–16,0% мужчин. Лечение ХП обходится пациентам значительно дороже лечения сахарного диабета 1-го типа.

Под маской ХП может протекать более 20 различных заболеваний, поэтому при недостаточном обследовании нередко диагноз ХП является «корзиной для клинически неясных состояний» [Мазо Е.Б. и др., 2002]. По выражению J.C. Nickel (1999), «хронический простатит – проклятый вопрос урологии, болото и трясины, которые, однако, должны быть преодолены». Он назвал простатит «последним рубежом урологии» [2000], о чем свидетельствует отсутствие до настоящего времени доказанного этиологического фактора или эффективного способа лечения ХП/СХТБ. Pontari M.A. (2003) приводит сведения, что при микробиологическом исследовании секрета и биоптатов простаты в 26% результаты исследований не совпадают, а при посеве биоптатов предстательной железы у 120 пациентов с ХП/СХТБ и 60 пациентов без симптомов ХП в работах различных авторов [4, 7, 11] показано, что у мужчин с нарушениями функции предстательной железы сперматозоиды характеризуются сниженной подвижностью и жизнеспособностью. При семяизвержении простата человека выделяет около 0,5–1 мл секрета, который имеет слабокислую реакцию. О наличии секрета

простаты в семенной жидкости можно судить по обнаружению продуцирующих предстательной железой веществ – кислой фосфатазы, лимонной кислоты, цинка. Считается, что основная функция секрета простаты заключается в обеспечении транспортировки сперматозоидов. Помимо этого, секрет простаты оказывает влияние на различные характеристики сперматозоидов: подвижность, жизнеспособность, усвоение сперматозоидами фруктозы и кислорода [1]. Важной функцией секрета предстательной железы является подавление иммунного ответа на чужеродные антигены сперматозоидов со стороны женских половых путей. Такие продукты секреции предстательной железы, как цинк, спермин и спермидин обуславливают антибактериальную активность спермы и защиту сперматозоидов от микроорганизмов половых путей женщины [5]. Компоненты секрета простаты принимают участие в ферментном превращении фруктозы семенных пузырьков в глюкозу, которая является энергетическим субстратом для сперматозоидов, обеспечивая их энергией [3]. При воспалительных процессах в мужских половых органах и, в частности, при простатите, снижается

функция яичек, ответственная за образование и превращение мужских половых гормонов, что влияет на функциональное состояние сперматозоидов. Воспалительный процесс в предстательной железе при наличии недостаточности функции яичек приводит к еще более значительным изменениям эякулята – вплоть до полного отсутствия живых сперматозоидов [8]. Это объясняется действием двух патогенных факторов: микробно-воспалительной интоксикации и гормональной недостаточности. Воспалительные заболевания и в первую очередь хронический простатит – одна из наиболее частых причин бесплодия у мужчин. Выявление и успешное лечение даже бессимптомно протекающих хронических простатитов – путь к восстановлению утраченной способности к зачатию. Бесплодие, связанное с ХП, является потенциально излечимым. Ликвидация воспалительного процесса приводит к восстановлению фертильности.

Материалы и методы

В течение 2010–2016 гг. проводилось обследование и лечение 63 мужчин с инфертильностью. Они были разделены на 4 группы, однородные по возрасту. Возраст



пациентов от 20 до 45 лет. В 1-ю группу вошли пациенты с infertility на фоне хронического простатита (31), во 2-ю – пациенты с нарушениями гормонального статуса (20), в 3-ю – пациенты с аутоиммунным бесплодием (6), в 4-ю – с идиопатическим бесплодием (6).

В каждой группе исключены метаболические причины (сахарный диабет), исключены иные причины тазового болевого синдрома (обострение геморроя, абдоминальные грыжи, патология органов мошонки острая или хроническая в стадии обострения (эпидидимиты, орхоэпидидимиты, варикоцеле).

У включенных в исследование пациентов собирался подробный анамнез (анамнез детских заболеваний, хирургический анамнез, анамнез профессиональных вредностей и привычных интоксикаций, анамнез урологических заболеваний, собственно анамнез фертильности и фертильности половой партнерши). Для суммарной оценки симптомов ХП была использована «Система суммарной оценки симптомов хронического простатита» [52]. Проводился общий осмотр и физикальное исследование систем и органов, полового члена, мошонки, ПЖ и семенных пузырьков.

Исследование семенной жидкости производилось в соответствии с протоколом ВОЗ «Исследование эякулята и спермидервикального взаимодействия» [3]. Для исключения ошибок спермограмма при первичном обследовании в случае наличия патоспермии дублировалась через 2 недели. Эякулят для лабораторных исследований получали путем мастурбации при условии обязательного 3–5-дневного полового воздержания и после предварительного гигиенического туалета наружных половых органов в соответствии с рекомендациями F.Y. Kim (1999) [1].

1-я группа пациентов с хроническим простатитом (31 человек) в возрасте 20–45 лет, состоящих

в бесплодном браке. Оценку репродуктивной функции яичек производили на основании исследования эякулята пациентов. При оценке анализов эякулята у обследованных пациентов обращал на себя внимание факт выраженного нарушения физико-химических свойств семенной плазмы, нарушения подвижности сперматозоидов и их «склеивания» во всех случаях. У 11 из них выявлялась монокультура уропатогена *E. coli* в диагностически значимом титре (10^4 КОЕ/мл и выше), что послужило основанием для признания его роли как возбудителя инфекционно-воспалительного процесса в простате. У 6 пациентов выявлен энтеробактер, у 5 – клебсиелла.

Посевы секрета простаты выполнены у всех пациентов, однако их результаты не всегда можно было однозначно интерпретировать: в 3 случаях выявлен условно-патогенный *Staph. saprophyticus* в титре ниже диагностически значимого, еще у 6 пациентов бактериологические исследования не выявили роста микроорганизмов в исследуемом биологическом материале (эякулят или секрет предстательной железы). Эти пациенты были отнесены к категории ХАБ (II по NIH).

Таким образом, из 31 пациента с клиническими симптомами ХП микробный фактор выявлен только у 25 (80,6% пациентов с симптомами ХП). Возраст пациентов с ХБП колебался от 23 до 39 лет, составив в среднем $27,7 \pm 4,2$ года. Стаж простатита составил в среднем $7,4 \pm 2,1$ года.

Во второй группе нарушения уровня свободного тестостерона и пролактина выявлено не было. Высокий уровень (норма 1,5–12,4 мМЕ/мл) ФСГ выявлен у 3 пациентов. У 1 из них уровень превышал 1000 мМЕ/мл. Снижение ФСГ выявлено у 2 пациентов – $1,2 \pm 0,2$. Оба пациента принимали анаболики, занимаясь спортом.

Повышение ФСГ и ЛГ выявлено у 3 пациентов, что являлось свидетельством гипогонадизма.

Изолированного повышения ЛГ не выявлено.

У 6 мужчин выявлен повышенный уровень эстрадиола – 266 ± 24 (норма 94,8–223 пмоль/л). 4 пациента имели избыточную массу тела. Индекс массы тела (вес (в килограммах) разделить на возведенный в квадрат рост (в метрах), то есть $ИМТ = \text{вес (кг)} : (\text{рост (м)})^2$) был от 25 до 30. 1 из них курил более пачки сигарет в день, 2 – около 10–12 сигарет в день. 2 пациента принимали карбамазепин по поводу невралгии тройничного нерва.

У 2 пациентов выявлено снижение эстрадиола в пределах 72 ± 5 пмоль/л. Понижение эстрадиола у мужчин может быть вызвано резкой и значительной потерей веса, курением, диетой с высоким содержанием углеводов и низким – жиров (вегетарианство).

Повышать эстрадиол у мужчин необходимо, поскольку он влияет на нормальный рост костей, усиливает обмен костной ткани, снижает уровень холестерина, повышает свертываемость крови. Кроме того, эстрадиол обладает анаболическим действием, способствует задержке воды и натрия в организме.

Повышенный уровень прогестерона – $5,5 \pm 0,2$ (норма 0,7–4,3 нмоль/л) выявлен у 2 пациентов. Пониженный уровень прогестерона – $0,5 \pm 0,05$ выявлен у 2 пациентов. При пониженном уровне прогестерона, повышении эстрадиола, повышении ФСГ рекомендовался прием кломифена по 50 мг 1 (2) раза в день в течение 3 мес. При повышенном ФСГ положительных результатов не получено.

В 3-й группе все пациенты имели антитела к сперматозоидам в диагностически значимых титрах (1:32 и более) [12] (6 человек) (табл. 2). При оценке наличия антиспермальных аутоантител в семенной плазме отмечено, что практически у всех пациентов титр антиспермальных аутоантител довольно высок, что делает у

них более вероятной аутоиммунную природу нарушения фертильности эякулята.

Имеются данные, что АСАТ способны перекрестно реагировать с бактериальными антителами, что свидетельствует о молекулярном сходстве между антигенами сперматозоидов и патогенных микроорганизмов (*S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* и *P. mirabilis*). Антиспермальный иммунитет связан не с нарушением сперматогенеза, а со способностью микроорганизма прикрепляться к поверхности сперматозоида. Местом первичной

иммунизации и продукции АСАТ являются эпидидимис и простата. Большинство микроорганизмов, существующих в репродуктивном тракте мужчин (уреаплазмы, микробная флора при хроническом простатите), обычно не вызывают появление АСАТ. Для развития антиспермального иммунитета при инфекциях репродуктивного тракта важны особенности как микроорганизма, так и пациента: микробы индуцируют появление АСАТ у части мужчин, а элиминация возбудителя не всегда приводит к исчезновению АСАТ.

В 4-й группе (6 пациентов) причин infertility не выявлено, и они отнесены к группе идиопатического бесплодия. Учитывая вероятное наличие оксидативного стресса сперматозоидов, им назначались антиоксиданты (витамины, андродоз, простамед и др.). Одним из факторов, способных снизить мужскую фертильность, в последние годы стали считать гиперпродукцию активных форм кислорода (АФК), к которым относятся озон, свободные радикалы, перекись водорода (Гамидов С.И. и др., 2009; Tremellen K., 2008). В случае, когда

Таблица 1. Характеристика эякулята бесплодных мужчин с сопутствующим хроническим простатитом (M±t)

Показатели эякулята	Исходный результат	p	Через 4 ч.
Объем, мл	3,3±0,3	–	–
Вязкость, см	0,8±0,02	–	–
РН	7,1±0,1	–	–
Концентрация сперматозоидов, млн./мл	45,1±8,2	–	–
Общее количество сперматозоидов в эякуляте, млн.	138,1±40,1	–	–
Нормокинезис, %	37,8±3,6	<0,001	25,6±3,7
Гипокинезис, %	29,4±1,9	<0,1	29,9±1,9
Акинезис, %	33,2±3,5	<0,01	44,5–4,0
Жизнеспособность, %	72,8±2,5	<0,02	65,1±2,6
Морфологически нормальные сперматозоиды, %	52,05±3,6	–	–
Патология головки, %	18,7±2,0	–	–
Патология шейки, %	6,7±1,2	–	–
Патология хвостика, %	15,1±2,9	–	–
Незрелые сперматозоиды	–	–	–
Клетки сперматогенеза	–	–	–
Лейкоциты, шт. в п. зр.	15,3±1,5	–	–
Эритроциты, шт. в п. зр.	1,6±0,6	–	–
Макрофаги, шт. в п. зр.	3,2±0,7	–	–
Агглютинация	+++	–	–

Таблица 2. Частота и выраженность выявления антиспермальных антител в сыворотке крови и в семенной плазме бесплодных мужчин с хроническим простатитом

Показатели	Титр антиспермальных антител						
	0	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256 и выше
В сыворотке крови:	–	–	–	–	–	–	–
Абс. число	4	3	3	7	11	4	8
%	10	7,5	7,5	17,5	27,5	10	20
В семенной плазме	–	–	–	–	–	–	–
Абс. число	–	1	1	9	18	2	9
%	–	2,5	2,5	22,5	45	5	22,5



Таблица 3. Результаты обследования и течение заболевания у пациентов с ХП

Исследуемый показатель	До лечения	После 2-месячного курса лечения
Данные ПРИ простаты	Болезненная, умеренно увеличенная	Безболезненная, не увеличенная
Размеры простаты и ее структура по УЗИ (у ряда пациентов)	25±2,2 см ³	18±1,3 см ³
Объем остаточной мочи (у ряда пациентов с симптомами обструкции)	25 мл	5 мл
Изменения спермограммы (у пациентов с патоспермией)	Гипокинезис, % 29,4±1,9	Гипокинезис, % 19,8±2,1
Результаты бактериологического исследования	Лейкоциты 35,3±3,5	Лейкоциты 5,5±0,5

образование свободных радикалов превышает нормальные значения, развивается оксидативный стресс, что приводит к повреждению сперматозоидов. На фоне оксидативного стресса происходит повреждение мембраны сперматозоидов, снижение их подвижности и нарушение оплодотворяющей способности (Jedrzejcak P. et al., 2005; Tremellen K., 2008). В настоящее время в андрологической практике не существует стандартных рекомендаций по скрининг-диагностике оксидативного стресса сперматозоидов у бесплодных мужчин.

Результаты и обсуждение

Количество лейкоцитов в нормальном эякуляте не должно превышать 1 000 000 в 1 мл, а количество высеваемых при бактериологическом исследовании спермы микроорганизмов – не более 1000 в 1 мл. Присутствие в эякуляте повышенного количества лейкоцитов и микроорганизмов – важные признаки воспалительных заболеваний мужских половых желез в целом и простаты в частности.

Микроорганизмы, находящиеся в предстательной железе и других органах половой системы мужчины, могут влиять на качество сперматозоидов и способность к зачатию в результате действия нескольких факторов:

- бактерии и вирусы способны прикрепляться к поверхности сперматозоидов, оказывая непосредственное

повреждающее действие на мужские половые клетки;

- микроорганизмы вызывают воспалительный процесс, в результате которого образуются активные вещества (так называемые медиаторы воспаления), оказывающие повреждающее действие на сперматозоиды;
- воспалительный процесс может приводить к склерозу и рубцеванию тканей с последующим нарушением проходимости семявыносящих путей и нарушению естественного транспорта сперматозоидов;
- микроорганизмы способны запускать аутоиммунные реакции, которые, в свою очередь, могут приводить к образованию антиспермальных антител и развитию иммунологического бесплодия;
- воспалительный процесс в предстательной железе может вызывать нарушения эякуляции, что может оказывать влияние на способность к зачатию.

Бактерии, длительно персистирующие в протоках и железах предстательной железы, способны образовывать микроколонии (биофильмы) с низким уровнем метаболизма микробных клеток, фиксированные к стенкам желез и протоков, что значительно снижает вероятность выявления микроорганизмов с помощью стандартных микробиологических методик. Наличие возбудителя не

является абсолютным доказательством его причастности к инициальному моменту развития воспалительной реакции! В процессе развития воспаления могут присоединиться один или несколько возбудителей. Отождествлять выявляемые из секрета ПЖ, мочи или эякулята микроорганизмы с этиологическим фактором заболевания нельзя, так как нередко секрет железы контаминируется микробной флорой уретры.

Лечение. У всех пациентов 1-й группы антимикробным препаратом выбора явился препарат группы фторхинолонов, к которым проявила высокую чувствительность выявленная культура *E. coli*, переносимость лечения у всех была удовлетворительная. Ни один пациент не прекратил назначенную терапию в связи с развитием нежелательных реакций.

Каждый пациент с учетом диагностированной категории ХП получал стандартный рекомендованный курс комплексной терапии препаратами с высокой достоверностью доказанной эффективности.

Одной из причин, приводящих к нарушению мужской репродуктивной функции, считают избыточную продукцию активных форм кислорода. Наиболее значимыми причинами повреждения сперматозоидов активными формами кислорода является ХП. Бессимптомная инфекция мужских половых органов часто связана с наличием антиспермальных антител и развитием иммунного бес-

плодия. Если адекватное лечение инфекционного простатита не проводится и возбудитель заболевания не ликвидирован, инфекция становится причиной постоянного антигенного раздражения, способствующего возникновению аутоиммунного ответа, что ведет к инфертильности.

Хронический простатит – это основная причина образования антиспермальных антител. Также

ХП вызывает блокаду биосинтеза тестостерона в яичках и угнетение сперматогенеза.

В выборе методов терапии делали упор на восстановление микроциркуляции в предстательной железе. Назначение антибактериальных препаратов без восстановления функции предстательной железы оказывается значительно менее эффективным и приводит к частым рецидивам заболевания;

восстановление же функции приводит к нормализации показателей эякулята и повышению фертильности спермы мужчин.

Часто воспаление простаты распространяется на другие органы, расположенные в малом тазу [6, 10]. При обследовании пациентов с хроническим простатитом в 23,7% случаев выявляется хроническая венозная недостаточность предстательной железы [7, 11], в

Таблица 4. Динамика изменений показателей эякулята у пациентов с хроническим простатитом и бесплодием

Показатели	Лечение с включением антибиотиков			Лечение с добавлением к а/б патогенетической терапии			
	–	(n=10)		–	(n=30)		
Показатели эякулята	–	–		–	–		
–	До лечения	Через 3 мес.		Через 6 мес.	До лечения	Через 3 мес.	Через 6 мес.
Объем, мл	3,1±0,2	3,2	0,1	3,0±0,1	2,9±0,6	3,3±0,3	3,3±0,6
Вязкость, см	0,75±0,02	0,5	0,2	0,6±0,1	0,8±0,7	0,3±0,03	0,2±0,01
Ph	7,1±0,2	7,2±0,2		7,0±0,1	7,1±0,4	7,2±0,3	7,2±0,1
Концентрация сперматозоидов, млн./мл	43,1±8,2	48,1	±6,2	42,1±3,2	42,8±4,4	46,1±3,2	53,2±8,0
Нормокинезис, %	38,3±4,3	51,1	±2,3	44,4±4,3	39,9±3,3	46,9±4,5	58,9±2,5
Гипокинезис, %	29,5±1,9	20,3	±1,2	33,5±2,3	29,5±1,9	29,5±1,9	29,5±1,9
Акинезис, %	32,2±1,5	22,2	±1,9	26,2±1,1	32,2±1,5	32,2±1,5	32,2±1,5
Жизнеспособность, %	70,9±3,5	69,3	±3,5	71,1±3,3	72,9±3,3	75,1±1,5	80,8±4,7
Морфологически нормальные сперматозоиды, %	53,7±2,6	54,1	±2,4	51,9±2,1	52,4±1,6	51,9±1,9	62,8±2,8
Патология головки, %	17,5±2,0	18,5	±1,8	19,6±2,0	18,3±3,0	16,5±4,2	15,5±1,5
Патология шейки, %	10,7±1,2	11,5	±1,3	11,9±1,9	10,1±1,1	9,7±1,0	9,1±1,1
Патология хвостика, %	18,1±2,9	17,1	±2,2	18,5±1,9	19,1±1,9	15,1±1,7	13,1±3,9
Клетки сперматогенеза	–	–	–	–	–	–	–
Эритроциты, шт. в п. зр.	1,2±0,6	0,2±0,0		1,2±0,6	1,6±0,1	1,0±0,0	0,2±0,1
Агглютинация	+++	+		++	+++	+	–

Таблица 5. Наличие антиспермальных антител в сыворотке крови бесплодных мужчин с хроническим простатитом через 3 мес. после лечения

Лечение	Титр антиспермальных антител						
	0	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256 и выше
С применением антибиотиков (n=10):	–	–	–	–	–	–	–
Абс. число	27	1	2	–	–	–	–
%	90	3,33	6,66	–	–	–	–
С включением патогенетической терапии (n=30):	–	–	–	–	–	–	–
Абс. число	3	1	1	3	1	1	–
%	30	10	10	30	10	10	–



81,3% случаев – камни простаты [8], в 40,9% случаев отмечается отсутствие роста микрофлоры [9]. Клинические исследования выявили высокую эффективность терапии пациентов с хроническим простатитом, которая преследовала в основном цель восстановления функции предстательной железы, а не подавления роста микроорганизмов.

При оценке анализов эякулята у обследованных пациентов обращал на себя внимание факт выраженного нарушения физико-химических свойств семенной плазмы, нарушения подвижности сперматозоидов и выраженной их агглютинации во всех случаях (табл. 1). Таким образом, нарушение оплодотворяющих свойств эякулята у мужчин с хроническим простатитом обусловлено изменением физико-химических свойств эякулята и наличием в нем анти-

спермальных антител. Оксидативный стресс сперматозоидов, как фактор нарушения фертильности, также присутствует у мужчин при воспалительных заболеваниях предстательной железы.

Выводы

1. Связь между ХП и бесплодием окончательно не определена, кроме того, что повышенная вязкость секрета простаты при воспалении замедляет движение сперматозоидов, вероятнее всего инфекционные агенты и свободные радикалы, цитокины, иммунные факторы и обструкция семявыводящих путей также являются кофакторами в развитии бесплодия при ХП.
2. Нарушения физико-химических параметров семенной жидкости являются след-

ствием воспаления простаты и сочетанного воспаления семенных пузырьков, что нарушает подвижность сперматозоидов.

3. Патоспермия у пациентов с ХП может быть обусловлена патологическим воздействием на эякулированные сперматозоиды оксидативного стресса и наличием свободных радикалов, в избытке образующихся при развитии воспаления ПЖ, что может приводить к повреждению клеточной мембраны сперматозоида и снижает фертильные свойства эякулята.
4. Длительно текущий, не диагностированный ХП может привести и к нарушению гормонального статуса и к развитию аутоиммунного бесплодия и оксидативного стресса сперматозоидов. ■

Список литературы

1. Абоян И.А., Павлов С.В., Митусов В.В. и др. Лечебно-диагностический алгоритм хронического простатита // Пленум правления Российского общества урологов: Материалы. – М., 2004. – С. 25.
2. Алифанов Ю.В. Динамическая доплероэхоуретрография в диагностике нарушений уродинамики нижних мочевых путей у мужчин: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001.
3. Аляев А.Г., Есилевский Ю.М., Жученко Т.Д. и др. Влияние левитры на кровообращение мужских половых органов у больных хроническим простатитом // Врач, сословие. – 2005. – №1–2. – С. 17.
4. Аполихин О.И., Абдулин И.И., Сивков А.В., Ощепков В.Н., Егоров А.А. Хронический простатит. // Пленум правления Российского Общества Урологов. Саратов: Материалы. – М., 2004. – С. 5–12.
5. Белова А.Н., Крупина В.Н. Хроническая тазовая боль. // Руководство для врачей. – М.: Антидор, 2007. – С. 15–16.
6. Коган М.И., Шангичев А.В., Черногубова Е.А., Белоусов И.И. Оценка стандартной терапии синдрома хронической тазовой боли (СХТБ) у мужчин // Андрология и генитальная хирургия. – 2009. – №2. – С. 114.
7. Логвинов Л.А. Клинико-морфологические характеристики хронического простатита. // Диссертация на соискание ученой степени кандидат медицинских наук. – М., 2007. – 115 с.
8. Семенов А.В., Божедомов В.А., Сотникова Н.Ю., Теодорович О.В. Репродуктивная функция мужчин при хроническом бактериальном простатите: клинические и иммунологические аспекты. // Проблемы репродукции. – 2010 (специальный выпуск). – С. 280–281.
9. Anderson R.U., Wise D., Meadows M. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: relationship of prostatic fluid leukocytes and management of pain. // J. Urol. – 2001. – V. 165.
10. Delavierre D., Rigaud J., Sibert L., Labat J.J. Evaluation of chronic pelvic and perineal pain // Prog Urol. – 2010 Nov; 20 (12): 865–71.
11. Delavierre D., Rigaud J., Sibert L., Labat J.J. Specific treatments for chronic bacterial prostatitis and chronic pelvic pain syndrome. // Prog Urol. – 2010 Nov; 20 (12): 1066–71.

Впервые опубликовано в журнале «Репродуктивное здоровье. Восточная Европа», Т. 7, №3, 2017 г., стр. 497–504.

Антибиотики в лекарственной форме диспергируемых таблеток в педиатрической практике



Г.Т. Мырзабекова – д.м.н., доцент, зав. кафедрой педиатрии
Казакский медицинский университет непрерывного образования,
г. Алматы

Антибиотики остаются одним из самых применяемых в педиатрической практике классов лекарственных средств, имеющих огромный терапевтический потенциал. Однако в современной антибактериальной терапии существуют проблемы, среди которых одна из основных – нерациональное использование антибиотиков, что, в свою очередь, является главной причиной появления и распространения резистентных штаммов бактериальных возбудителей заболеваний.

Вторичная (приобретённая) резистентность микроорганизмов к антибиотикам – ключевая проблема терапии инфекций в XXI в. Именно она главным образом препятствует эффективному лечению пациентов с бактериальными инфекциями, способствует формированию хронических, рецидивирующих инфекций. В наибольшей степени проблема резистентности актуальна для стационаров (устойчивость возбудителей госпитальных инфекций к антимикробным препаратам), но она становится все более значимой и в амбулаторных условиях [17, 18]. Распространение штаммов, устойчивых к основным классам антибиотиков, наблюдается в глобальном масштабе. К основным причинам, способствующим развитию антибиотикорезистентности микробов, относят следующие [17, 18, 19]:

1. Нерациональное использование антимикробных препаратов (АМП): неправильный их выбор и неправильное комбинирование, необоснованное назначение для лечения вирусных и лёгких бактериальных инфекций; необоснованное применение

АМП широкого спектра в ситуациях, когда могут эффективно использоваться АМП с узким спектром действия;

2. Неадекватный режим дозирования (недостаточные дозы, нарушение кратности введения и длительности приёма);

3. Низкий уровень инфекционного контроля (дефекты в его организации и проведении);

4. Широкое использование АМП в пищевой и парфюмерной промышленности, в сельском хозяйстве и ветеринарии;

5. Свободная безрецептурная продажа АМП в аптечной сети.

Проблема резистентности имеет важное социально-экономическое значение [69]. Глобальное распространение антибиотикорезистентности среди возбудителей инфекционных болезней человека, в том числе внебольничных, происходящее на фоне сокращения разработок новых антибиотиков, представляет серьёзную угрозу системам здравоохранения большинства стран мира. В этих условиях формирование стратегии рациональной антимикробной терапии приобретает первостепенное

значение. Учитывая глобализацию антибиотикорезистентности и одинаковые тенденции ее распространения в странах с общим географическим положением, тесными социально-экономическими связями и сходными системами здравоохранения, наиболее эффективными такие мероприятия по сдерживанию антибиотикорезистентности будут при объединении специалистов из разных стран и согласованной программе действия. На основании Резолюции 1-го Евразийского экспертного совета по рациональному применению антибиотиков в амбулаторной практике, состоявшегося 1 октября 2015 года в г. Тбилиси, были приняты основополагающие решения для сотрудничества:

1. Антибиотикорезистентность представляет собой междисциплинарную и межгосударственную проблему, имеющую важное медицинское и социально-экономическое значение.

2. Для разработки эффективной стратегической программы по ограничению распространения антибиотикорезистентности и рационализации применения

антибактериальных препаратов в амбулаторной практике необходимо объединение врачей разных специальностей из разных стран и разработка совместных мер по достижению этих целей.

3. В качестве первоочередной и определяющей дальнейшие этапы задачи целесообразно создание совместных Евразийских клинических рекомендаций по рациональному применению антибиотиков в амбулаторной практике.

4. В качестве основы для создания Евразийских клинических рекомендаций следует использовать практические рекомендации «Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике» 2014 г. с изменениями и дополнениями, которые были обсуждены на заседании Евразийского экспертного совета.

В результате совещаний экспертов 1 октября 2015 г. и 9 апреля 2016 г. была утверждена новая редакция клинических рекомендаций. В последней редакции рекомендаций был сделан ряд изменений по сравнению с предыдущей версией [69]:

1. Для более четкого позиционирования антибиотиков принято решение в рекомендациях по лечению выделять средства 1-й, 2-й и 3-й линии терапии вместо допускающего более широкое толкование деление препаратов на средства выбора и альтернативные.

2. В связи с существенным ростом устойчивости *S. pneumoniae* к макролидным антибиотикам и необходимостью сохранения этого класса препаратов в медицине эксперты рекомендуют позиционировать макролиды для лечения респираторных инфекций как средства 2-й, и даже 3-й линии терапии. Большинство экспертов признано целесообразным для лечения инфекций дыхательных путей ограничить перечень рекомендованных макролидов только

двумя – 16-членным джозамицином и 14-членным кларитромицином с указанием на предпочтительность джозамицина в связи с более низкой к нему устойчивостью пневмококков. Эксперты исключили 15-членный макролид азитромицин из рекомендованных для лечения инфекций дыхательных путей в связи с концепцией параллельного ущерба, так как макролиды с длительным периодом полувыведения способствуют формированию устойчивости среди респираторных патогенов и в глобальном плане ответственны за сложившуюся неблагоприятную ситуацию с этим классом антибиотиков. Данная позиция согласуется с позицией ВОЗ, рекомендующей использовать азитромицин исключительно при урогенитальных инфекциях. Кроме того, нельзя обойти вниманием наличие у азитромицина кардиотоксичности и документированным в ряде исследований повышением риска внезапной смерти у некоторых категорий пациентов, что не позволяет считать азитромицин безопасным антибиотиком.

3. Назначение антипневмококковых фторхинолонов в амбулаторной практике следует существенно ограничить как по неблагоприятному профилю безопасности этих препаратов, так и в концепции параллельного ущерба (нарушения микробиологии вследствие неоправданно широкого антимикробного спектра, риск антибиотикоассоциированной суперинфекции, вызванной *S. difficile*, риск формирования устойчивости у микобактерий туберкулеза). Данная позиция совпадает с мнением экспертов Food and Drug Administration (США), призвавших ограничить назначение фторхинолонов в амбулаторной практике и исключить этот класс антибиотиков для лечения бронхита, синусита и неосложненных инфекций мочевыводящих путей.

4. В рекомендациях по лечению инфекций дыхательных

путей выделены подгруппы пациентов, имеющих риск инфекций, вызванных полирезистентными пневмококками. Подчеркнута необходимость увеличения суточной дозы пенициллинов для преодоления устойчивости у этой категории пациентов.

5. С целью преодоления и сдерживания антибиотикорезистентности эксперты новой редакции клинических рекомендаций подчеркивают необходимость обращать внимание пациентов на строгое соблюдение предписанного режима и длительности антибактериальной терапии. Следует помнить о необходимости использовать современные оптимальные лекарственные формы антибиотиков с гарантированной высокой и стабильной биодоступностью. В частности, лекарственные формы антибиотиков в виде диспергируемых таблеток Солютаб обладают более высокой биодоступностью и лучшей переносимостью, и их назначение следует рассматривать как важный компонент в реализации мероприятий по преодолению и сдерживанию антибиотикорезистентности.

Примером антибиотиков с улучшенными фармакокинетическими параметрами являются антибиотики в форме диспергируемых таблеток. Для перорального препарата важна и быстрота всасывания в кишечнике, что обеспечивает пик его концентрации в крови и, соответственно, более высокую концентрацию в тканях. ВОЗ с 2007 г. в своем списке необходимых лекарственных средств «Essential medicines» приводит следующую фразу: «применение лекарственной формы (ЛФ) «Таблетка Диспергируемая» удобно у детей и лиц пожилого возраста». Следует учитывать, что ВОЗ обеспечивает интересы не столько развитых, сколько развивающихся стран. В случае с антибиотиками небольшое повышение затрат на совершенную лекарственную форму не имеет значения, главное – неизменное качество,

стабильность при хранении и использовании и удобство применения. Развитие технологий производства позволило создать специальные ЛФ антибактериальных препаратов, которые при растворении в воде образуют суспензию.

Главный принцип технологии «Солютаб» – это контролируемое высвобождение препарата за счет микрочастиц, которые состоят из активного вещества, связанного с неактивным наполнителем. После проглатывания целой или растворенной таблетки «Солютаб» начинается ее контролируемое высвобождение: через 10–30 с. микрочастицы таблетки равномерно распределяются в желудке и начинают высвобождение лекарственного вещества (ЛВ). Процесс высвобождения ЛВ в желудке зависит от скорости проникновения воды в микрочастицы. Полное высвобождение активного вещества происходит при достижении препаратом «окна абсорбции», т.е. двенадцатиперстной кишки. Это обеспечивает постоянную и максимальную биодоступность и отсутствие остаточной концентрации в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). По такой технологии изготовлены многие лекарственные формы антибиотиков.

Принципиальным отличием формы Солютаб является заключение активного вещества в микрогранулы, что защищает его от неблагоприятного воздействия кислот и ферментов в желудке. Таблетка начинает

распадаться на микрогранулы либо при ее диспергировании, либо под воздействием кислотной среды желудка, это занимает 10–30 с., причем высвобождаются они быстро и равномерно. Отсроченное во времени попадание воды в каждую микрочастицу замедляет высвобождение действующего вещества в желудке, так что именно микрогранулы позволяют доставить его в зону «окна абсорбции» – двенадцатиперстную кишку и верхний отдел тощей кишки, щелочная среда которых способствует их высвобождению из микрогранул. Таким образом, действующее вещество высвобождается только в зоне максимальной абсорбции, а более полное и предсказуемое его всасывание приводит к минимизации остаточной концентрации в кишечнике. Это обеспечивает устойчивую биодоступность препарата независимо от способа приема таблетки Солютаб и гарантирует как высокую эффективность, так и благоприятный профиль безопасности препарата вследствие минимального влияния на микрофлору ЖКТ и уменьшения раздражающего действия на слизистую оболочку кишечника. С клинической точки зрения это означает, что диспергируемая лекарственная форма обеспечивает стабильное и прогнозируемое терапевтическое действие и снижает вероятность побочных реакций, в частности развитие диареи и диспепсических расстройств. Контролируемое высвобождение активного

вещества обеспечивает также и маскировку его вкуса, что повышает приверженность пациентов лечению. Из состава наполнителей таблеток Солютаб исключены сахар, глютен, распространенные аллергены, что снимает ограничения у пациентов с соответствующей патологией [24, 25].

К недостаткам сиропов и суспензий как жидких лекарственных форм относится необходимость маскировать неприятный вкус активного вещества очень сладким наполнителем, иногда с резким запахом и так называемым послекусием. Добавление фруктовых или ягодных экстрактов может вызывать аллергические реакции. Сиропы и суспензии в разведенном виде имеют ограниченный срок хранения из-за нестабильности активных компонентов, и приготовленную больным суспензию часто приходится хранить в холодильнике [31].

Сравнение с амоксициллином в форме порошка для приготовления раствора показало преимущество формы Солютаб в отношении длительности сохранения в крови уровня концентрации выше минимальной подавляющей концентрации для микроорганизмов со сниженной чувствительностью к препарату [26].

При подозрении на заболевание, вызванное *H. influenzae*, рекомендуется использовать цефиксим – цефалоспорин III поколения с выраженной антигеомофильной активностью.

Таблица 1. Антимикробные препараты, изготовленные по технологии «Солютаб»

Торговое название лекарственного вещества	Фармакотерапевтическая группа	Активное вещество
Флемоксин Солютаб	Пенициллин широкого спектра действия	Амоксициллин
Флемоклав Солютаб	Пенициллин в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз	Амоксициллин/клавуланат
Юнидокс Солютаб	Тетрациклин	Доксициклин
Вильпрафен Солютаб	Макролид	Джозамицин
Супракс Солютаб	Цефалоспорин третьего поколения	Цефиксим

А в группах риска по устойчивости *H. influenzae* рекомендуется использовать амоксициллин, защищенный клавулановой кислотой (или ее солью) в соотношении 4:1–7:1, которая ингибирует β-лактамазы устойчивого микроорганизма, лишая его защиты. Поэтому у детей, ранее леченных антибиотиками, при отите, синусите, пневмонии (особенно у детей до 5 лет, у которых вероятно этиологическая роль *H. influenzae*) назначение защищенного препарата – необходимая страховка от неэффективности терапии амоксициллином [24].

Наличие ингибитора β-лактамаз в составе амоксициллина, защищенного клавулановой кислотой, делает его активным в отношении анаэробов, что предотвращает применение препарата при инфекциях в полости рта, синуситах, при абсцессах легкого и эмпиеме плевры. Исследование биоэквивалентности амоксициллина в форме Солютаб, принимаемого в виде таблетки или диспергированного в воде, оригинальному препарату амоксициллина/клавуланата в виде покрытой оболочкой таблетки показало, что максимальная концентрация клавулановой кислоты и площадь под кривой концентрации при приеме диспергируемых таблеток Солютаб имели меньшую вариабельность, чем у оригинального препарата амоксициллина/клавуланата, что свидетельствует о более стабильном всасывании и лучшей защите амоксициллина [24].

Для лечения респираторных заболеваний, вызванных внутриклеточными атипичными возбудителями – микоплазмой (*M. pneumoniae*) и хламидиями (*C. pneumoniae*), препаратами выбора являются макролиды – оральные препараты трех поколений. Макролиды активны и в отношении пневмококков. Однако, в некоторых регионах 10–15% штаммов *S. pneumoniae* выработали устойчивость к 14-членным макролидам (эритромицину, рокситромицину, кларитромици-

Таблица 2. Основные сравнительные характеристики обычных и растворимых пероральных лекарственных форм антибиотиков

Характеристика	Обычная форма	Форма «Солютаб»
Фармакокинетика	<ul style="list-style-type: none"> Для растворения оболочки требуется определенное время; неоднородность высвобождающихся частиц ЛВ; концентрации в крови; непрогнозируемое высвобождение на ограниченном участке ЖКТ, вариабельность полноты всасывания. 	Большая площадь поверхности всасывания, обеспечивающая равномерное нарастание концентрации в крови, стабильная полнота всасывания.
Воздействие на кишечник	Большая остаточная концентрация ЛВ в кишечнике способствующая неблагоприятному воздействию на его микрофлору	Минимальное воздействие на микрофлору кишечника
Применение в педиатрии	Трудности при проглатывании у детей младшего возраста; необходимость создания дополнительной детской ЛФ (суспензии, сиропы)	Можно использовать у взрослых и детей; таблетки можно проглатывать целиком или растворять в воде

Обозначения: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ЛВ – лекарственное вещество (Мухина М.А., 2012).

ну) и 15-членному азитромицину; в то же время *S. pneumoniae* в 2–4 раза реже вырабатывают устойчивость к 16-членным макролидам благодаря способности последних противостоять эффлюксному механизму устойчивости бактерий [28, 29, 30]. К этой группе, в частности, относится джозамицин, единственная форма которого, Вильпрафен Солютаб, зарегистрирована в Республике Казахстан.

Приведенные данные показывают, что линейка антибактериальных препаратов Солютаб в значительной мере перекрывает потребности в антибиотиках для лечения основной массы распространенных бактериальных инфекций как у взрослых, так и у детей. При несомненном удобстве приема и дозирования, благоприятном профиле безопасности эти препараты обладают и дополнительными преимуществами в отношении фармакокинетических свойств, так и низкой частоты развития к ним устойчивости микроорганизмов.

Таким образом, отличие диспергируемых таблеток в форме

Солютаб от традиционных лекарственных препаратов (капсул, суспензий, таблеток) основано на 7 инновационных технологиях:

1. Для производства антибиотиков Солютаб используются субстанции высокого качества, соответствующие стандартам Европейской фармакопеи;

2. Запатентованная технология гранулирования: действующее вещество заключено в кислотоустойчивые гранулы, из которых формируется таблетка. Только под воздействием жидкости (воды, желудочного сока или ферментов) таблетка Солютаб начинает распадаться на гранулы. Это позволяет при необходимости приготовить суспензию непосредственно перед употреблением;

3. Полное и предсказуемое всасывание антибиотика в тонкой кишке (в «окне абсорбции»), приводящее к тому, что в кишечнике его практически не остается. Соответственно, существенно уменьшается раздражающее действие на слизистую оболочку кишечника и не угнетается жизнедеятельность нормальной микрофлоры кишечника;

4. Технология контролируемого высвобождения активного вещества. После проглатывания или растворения в жидкости таблетки Солютаб начинается быстрое и равномерное высвобождение гранул. Поскольку высвобождение действующего вещества из гранул происходит только в тонком кишечнике, воздействие активного вещества на вкусовые рецепторы в полости рта исключается, что снижает неприятные ощущения от приема ле-

карства у больного. Контролируемое высвобождение обеспечивает практически полное всасывание компонентов и маскировку вкуса, что повышает готовность пациентов к лечению;

5. Минимальное количество наполнителя. Сахар и глютен не используются в качестве наполнителей, поэтому антибиотики Солютаб подходят взрослым и детям, а также пациентам с сахарным диабетом или глютеновой энтеропатией;

6. Технология контролируемого распада Солютаб исключает возможность подделки и гарантирует уверенность в качестве препарата.

7. Качество ароматизаторов, входящих в состав таблеток Солютаб, соответствует требованиям Европейской фармакопеи. Такую «удобную» таблетку в зависимости от ситуации и личных предпочтений пациента можно проглотить целиком или растворить в воде – при этом образуется суспензия с приятным вкусом. ■

Список литературы

1. Крамарев С.А. Антибактериальная терапия ОРИ у детей // Здоров'я України. – 2014. – №2 (29). – С. 52.
2. Meropol S.B., Localio A.R., Metlay J.P. Risks and benefits associated with antibiotic use for acute respiratory infections: a cohort study [Text] // Ann. Fam. Med. – 2013. – 11 (2). – 165–72.
3. Стратегия и тактика рационального применения antimicrobных средств в амбулаторной практике. Российские практические рекомендации. Под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. – М.: ПРЕ100 ПРИНТ, 2014.
4. Гучев И.А., Здоровье Казахстана, 2012. info@health-kz.com
5. Pora G., Gafitanu E. Oral disintegrating tablets. A new, modern, solid dosage form // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. – 2003. – 107. – 337–342.
6. Карпов О.И. Клиническая фармакология растворимой формы амоксициллина/клавуланата // Фарматека. – 2005. – №12.
7. Жерносек В.Ф. Новые возможности применения инновационной лекарственной формы антибиотиков солютаб в лечении острых инфекций дыхательных путей в амбулаторных условиях // Рецепт. – 2009. – №6. – С. 52–60.
8. Середа Е.В., Катосова Л.К. Клинико-бактериологическая эффективность инновационной формы амоксициллина/Клавуланата (Флемоклав Солютаб) при болезнях органов дыхания у детей. // Трудный пациент. – №5. – Том 8. – 2010. – С. 6–11.
9. Майданник В.Г. Современные макролиды (Фармакодинамика, фармакокинетика и клиническое применение). – К.: Фарм Арт, 2002; 296.
10. Sauermann R., Gatringer R., Graninger W. et al. Phenotypes of macrolide resistance of group A streptococci isolates from outpatients in Bavaria and susceptibility to 16 antibiotics. J. Antimicrob Chemother. – 2003; 51 (1): 53–57.
11. Klugman K., Moser W. MIC-testing of 40 multi-resistant (erythromycin and penicillin) strains of streptococcus pneumoniae and 40 erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes* isolates against 6 different macrolides. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and treptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 3.01.
12. Karthein J., Spohr M., Traub W.H. Josamycin: interpretation of inhibition zones with the Bauer-Kirby agar disc diffusion test as compared with erythromycin. Chemother. – 1986; 32: 336–343.
13. Bryskier A., Butzler J.P. Macrolides. In: Antibiotic and chemotherapy: anti-infective agents and their use in therapy. O'Grady E., Lambert H.P., Finch R.G., Greenwood D., editors. Churcill Livingstone. New York, etc. – 1997; P. 377–393.
14. Labro M.T., El Benna J., Abdelghaffar H. Modulation of human polymorphonuclear neutrophil function by macrolides: preliminary data concerning dirithromycin. J. Antimicrob. Chemother. – 1993; 31 (Suppl C): 51–64.
15. Periti P., Mazzei T., Mini E. et al. Clinical pharmacokinetics properties of the macrolide antibiotics: effect of age and various pathophysiological states. Clin. Pharmacokinet. – 1989; 16: 193–214.
16. Таточенко В.К. Джозамицин в педиатрической практике. Педиатрия. – 2011; 90 (5): 125–128.
17. Сидоренко С.В. Резистентность микроорганизмов и антибактериальная терапия // РМЖ. – 1998. – Т. 11 (6). – С. 717–725.
18. Чемоданов В.В. Новая эра – новые стандарты назначения антибиотиков // Практика педиатра. – 2004. – №12. – С. 18–21.
19. Туровский А.Б., Карюк Ю.А., Кондрашина В.В. Антибактериальная терапия инфекций ЛОР-органов // Клини- цист. – 2013. – № 3–4. – С. 98–103.
20. Дворецкий Л.И., Яковлев С.В. Ошибки в антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей в амбула- торной практике // Лечащий врач. – 2003. – №8. – С. 1–8.
21. Страчунский Л.С., Каманин Е.И., Тарасов А.А. Влияние антибиотикорезистентности на выбор antimicrobных препаратов в оториноларингологии // Consilium Medicum. – 2002. – 3. – №8. – С. 352–357.
22. Craig W.A. Antimicrobial resistance issues of the future // Diagn Microbiol Inf Dis. – 1996. – Vol. 25. – P. 213–217.
23. Woodnutt G., Berry V. Two pharmacodynamic models for assessing the efficacy of amoxicillin-clavulanate against ex-

- perimental respiratory tract infections caused by strains of *Streptococcus pneumonia* // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1999. – Vol. 43. – P. 29–34.
24. Карпов О.И. Флемоклав Солютаб[®] – новая лекарственная форма амоксициллина/клавуланата в лечении синусита // *Клин. фармакол. и терапия*. – 2006. – №15 (4). – С. 1–4.
 25. Ушкалова Е. Значение лекарственных форм для рациональной антибиотикотерапии. Лекарственная форма Солютаб // *Врач*. – 2007. – №3. – С. 1–4.
 26. Зверьков Ю.Б., Лалишенцев А.А., Липатова И.С. и др. Сравнительное фармакокинетическое исследование лекарственных форм амоксициллина // *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия*. – 2009. – №11 (3). – С. 211–17.
 27. Егорова О.А., Карпова Е.П., Владимиров С.Н., Неретина А.Ф. Растворимая лекарственная форма амоксициллина/клавуланата: эффективность и безопасность при остром среднем отите у детей. *Consilium medicum* // *Болезни органов дыхания*. – 2008. – Т. 10. – №1. – С. 6–10.
 28. Кречиков В.А., Катосова Л.К., Копытко Л.Н. и др. Сравнение микробиологической эффективности 7- и 10-дневного курса джозамицина при остром стрептококковом тонзиллите у детей: предварительные результаты российского многоцентрового исследования // *Клин. микробиол. и противомикроб. химиотерапия*. – 2009. – №11 (2). – С. 21.
 29. Моисеев С.В. Джозамицин: отличительные особенности и перспективы применения // *Клин. фармакол. и терапия*. – 2005. – №14 (4). – С. 1–4.
 30. Спичак Т.В. Эффективность джозамицина при острых респираторных инфекциях у детей // *Consilium medicum*. – 2009. – №4. – С. 30–33.
 31. Больбот Ю.К. Критерии диагностики и выбора стартовой антибактериальной терапии внебольничных пневмоний у детей согласно современным стандартам. *Журнал Здоровье ребенка*. – 1 (69). – 2016.
 32. Карпов О.И., Рязанцева С.В., Тихомирова И.А. Путь повышения эффективности и переносимости антибиотикотерапии при синусите у детей // *Детские инфекции*. – 2006; 3: 57–60.
 33. Cortvriendt W Retal. Bioavailability study of new amoxicillin tablet designed for several modes of oral administration. *Arzneimittelforschung*. – 1987; 37 (8): 977–9.12.
 34. Моисеев С.В. Роль амоксициллина в лечении распространенных внебольничных инфекций. *Клин. фармакология и терапия*. – 2006; 15 (1): 1–4.
 35. Payne D.J., Cramp R., Winstanley D. Comparative activities of clavulanic acid, Sulbactam and tazobactam against clinically important beta – lactamases // *Antimicrob Agent and Chemother*. – 1994; 4: 764–772.
 36. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Защищённые аминопенициллины: эпоха ренессанса бета-лактамов // *РМЖ*. – 2007; 15.
 37. Sourgens H., Stenbrede H., Verschcor J.S. et al. Bioequivalence study at a novel Solutab tablet formulation of amoxicillin / clavulanic acid versus the originator filmcoated tablet // *Int. Clin. Pharmacol. Ther*. – 2001; 39: 75–82.
 38. Sanz E., Hernandez M.A., Kumari M. et al. Pharmacological treatment of acute otitis media in children. A comparison among seven locations: Tenerife, Barcelona and Valencia (Spain), Toulouse (France), Smolensk (Russia), Bratislava (Slovakia) and Sofia (Bulgaria) // *Eur. J. Clin. Pharmacol*. – 2004; 60: 1: 37–43.
 39. Середа Е.В., Катосова Л.К. Клинико-бактериологическая эффективность инновационной формы амоксициллина/Клавуланата (Флемоклав Солютаб) при болезнях органов дыхания у детей. // *Трудный пациент*. – №5. – Том 8. – 2010. – С. 6–11.
 40. Харламова Ф.С., Легкова Т.П., Фельдфикс Л.И. и др. Совершенствование антибактериальной терапии ОРВИ с бактериальными осложнениями у детей // *Детские инфекции*. – 2006. – №3. – С. 55–59.
 41. Бережной В.В. Опыт применения антибиотика Флемоксин Солютаб в амбулаторном лечении детей с инфекциями ЛОР-органов и бронхолегочной системы. // *Здоровье Украины*. – 2003. – №70. Режим доступа: <http://www.healthua.org/archives/health/182.html>
 42. Таточенко В.К. Флемоксин Солютаб – оптимальная форма амоксициллина [Текст] // *Детский доктор*. – 2001. – №1. – С. 42–44.
 43. Юлиш Е.И. Антибиотикотерапия при острых бактериальных поражениях респираторного тракта у детей в амбулаторной практике // *Здоровье ребенка*. – №5 (48). – 2013. – С. 107–110.
 44. Середа Е.В., Катосова Л.К., Волков И.К. Эффективность цефалоспорины III поколения цефиксима (супракса) при заболеваниях органов дыхания у детей. – *Ж. Лечащий врач*. – 2004. – №1.
 45. Богомилский М.Р., Балясинская Т.Л., Лазаревич А.А., Ланда Р.И. Значение пероральной антибактериальной терапии в лечении заболеваний ЛОР-органов у детей // *Consilium medicum*. – 2005. – №7 (1). – С. 3–5.
 46. Малявина У.С., Гончарова М.Г., Овчинников А.Ю. Антимикробная терапия острых гнойных средних отитов в педиатрической практике: целесообразность применения цефалоспоринов // *Consilium medicum. Педиатрия*. – 2007. – №1. – С. 30–32.
 47. Rodriguez W.J., Khan W., Sait T., Chhabra O.P., Bell T.A., Akram S., Kohlbrenner V.M. Cefixime vs. cefaclor in the treatment of acute otitis media in children: a randomized, comparative study // *Pediatr Infect Dis J*. – 1993. – Vol. 12 (1). – P. 70–74.
 48. Середа Е.В., Катосова Л.К., Волков И.К. Эффективность цефалоспорины III поколения цефиксима (супракса) при заболеваниях органов дыхания у детей // *Леч. врач*. – 2004. – №1. – С. 78–79.

49. Amir J., Harel L., Eidlitz-Markus T., Varsano I. Comparative evaluation of cefixime versus amoxicillin/clavulanate following ceftriaxone therapy of pneumonia // *Clin Pediatr (Phila)*. – 1996. – Vol. 35 (12). – P. 629–633.
50. Hoberman A., Wald E.R., Hickey R.W., Baskin M., Charron M., Majd M., Kearney D.H., Reynolds E.A., Ruley J., Janosky J.E. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children // *Pediatrics*. – 1999. – Vol. 104 (1 Pt. 1). – P. 79–86.
51. Hodson E.M., Willis N.S., Craig J.C. Antibiotics for acute pyelonephritis in children // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2007 (4). CD003772.
52. Ashkenazi S., Amir J., Waisman Y., Rachmel A., Garty B.Z., Samra Z., Varsano I., Nitzan M. A randomized, double-blind study comparing cefixime and trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of childhood shigellosis // *J. Pediatr*. – 1993. – Vol. 123 (5). – P. 817–821.
53. Белов Б.С. Цефиксим в терапии бактериальных инфекций: вопросы эффективности и безопасности // *РМЖ*. – 2013. – №3. – С. 147.
54. Власова И. Пациенты предпочитают однократный прием антибиотиков. *Фармацевтический вестник*. – 2007. (Электронный ресурс). URL: <http://pharmvestnik.ru/publs/lenta/v-rossii/4036.html>
55. Kardas P. Comparison of patient compliance with once-daily and twice-daily antibiotic regimens in respiratory tract infections: results of a randomized trial // *J. Antimicrob Chemother*. – 2007. – Vol. 59 (3). – P. 531–536.
56. Pechère J.C., Hughes D., Kardas P., Cornaglia G. Non-compliance with antibiotic therapy for acute community infections: a global survey // *Int J. Antimicrob Agents*. – 2007. – Vol. 29 (3). – P. 245–253.
57. Infectious Diseases. Jonathan Cohen, Steven M. Opal Elsevier Ltd., 2010. Chapter 135. – P. 1361–1365.
58. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Раздел II. Характеристика отдельных препаратов: 16-членные макролиды.
59. Xiugong Gao, Radharaman Ray, Yan Xiao, Keiko Ishida, Prabhati Ray. Macrolide antibiotics improve chemotactic and phagocytic capacity as well as reduce inflammation in sulfur mustard-exposed monocytes. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. – 2010; 23: 97–106.
60. Morrison W. Infantile hypertrophic pyloric stenosis in infants treated with azithromycin. *Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2007; 26 (2): 186–188.
61. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иванчик Н.В. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2010; 12–24: 1–13.
62. Сивая О.В. Устное сообщение, 2012.
63. Treatment of acute group A beta-hemolytic streptococcal tonsillitis in children with a 5-day course of josamycin. Porter H., Bourrillon A., Lucht F. et al. *Arch Pediatr*. – 2001; 8 (7): 700–6.
64. Дорохова Н.Ф., Катосова Л.К., Зейгарник М.В. и др. Применение вильпрафена (джозамицина) у детей с респираторными заболеваниями. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии*. – 2001; 46 (1): 55–56.
65. Hoppe J.E., Naug A. Treatment and prevention of pertussis by antimicrobial agents (Part II). *Infection*. – 1988; 16 (3): 148–152.
66. Майданник В.Г. Применение джозамицина в педиатрической практике. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*. Июль/август 2012 г. – Том 2. – №1. – С. 112–123.
67. Савенкова М.С., Афанасьева А.А., Знаменская А.А., с соавт. Место джозамицина в лечении заболеваний респираторного тракта у детей. – *Ж. Детские инфекции*. – 2010. – №4. – С. 41–46.
68. Georgopoulos A., Vuxbaum A. Josamycin – das bessere Makrolid? *Antibiotika monitor* 2004; http://www.antibiotikamonitor.at/4_04/4_04_1.htm
69. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. *Евразийские клинические рекомендации*. Под. ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. – М.: ПРЕ100 ПРИНТ, 2016. – 146 с.

Доктор, Вы подписались на журнал «Человек и Лекарство - Казахстан»

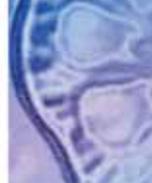


*** Научно-практический специализированный тематический журнал для врачей**

Зарегистрирован в Министерстве связи и информации РК. Свидетельство №14418-Ж.

Подписка на сайте: www.chil.kz

Контактный телефон: + 7 727 327 72 45



Миотропные спазмолитики при обструктивных заболеваниях почек и мочевыводящих путей



В.В. Скворцов – д.м.н., доцент, У.А. Халилова
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, г. Волгоград

Данная статья посвящена вопросам этиологии и терапии обструктивных уронефрологических заболеваний с применением миотропных спазмолитиков.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, почечная колика, диагностика, первая помощь, спазмолитики, дротаверин, ингибирование фосфодиэстеразы, этиотропная терапия, симптоматическая терапия.

V.V. Skvortsov, U.A. Khalilova
VSMU, Volgograd

Myotropic spasmolytics in obstructive kidney and urinary tract diseases

This article is devoted to the issues of etiology and therapy of obstructive uronephrologic diseases with the use of myotropic spasmolytics.

Keywords: urolithiasis, renal colic, diagnostics, first aid, spasmolytics, drotaverine, inhibition of phosphodiesterase, etiotropic therapy, symptomatic therapy.

Препараты, относящиеся к группе миотропных спазмолитиков, являются одними из самых востребованных и назначаемых врачами различных специальностей. Дисфункция гладкомышечных клеток внутренних органов лежит в основе как хронического, так и острого болевого синдрома, при различных заболеваниях органов пищеварения, мочевыводящей системы, органов малого таза [1, 2]. Наиболее частой причиной развития боли при патологии внутренних органов, имеющих слой гладкомышечных клеток, является их избыточное сокращение.

Спастическая боль – спазм гладкой мускулатуры внутренних органов, включая ЖКТ, мочевыводящие пути, желчевыводящую систему. Спазмолитики в таких ситуациях расслабляют мускулатуру, снимают спазм и, соответственно, значительно уменьшают боль.

Наиболее часто миотропные спазмолитики применяются для [5]:

- симптоматического лечения, если спазм является характерным сопровождающим симптомом заболевания, но не играет роли в патогенезе;
- этиотропной терапии, если спазм лежит в основе патологического состояния;
- премедикации при подготовке пациентов к различным процедурам.

Золотым стандартом остается один из самых популярных спазмолитиков в России – **дротаверина гидрохлорид**. В 1961 г. Meszaros, Szentmiklosi и Czibula разработали гидрированные производные папаверина, а именно – дротаверин. Все фармакологические и клинические исследования доказали более высокую эффективность дротаверина в сравнении с классическим папаверином.

Основным механизмом действия дротаверина является ингибирование фосфодиэстеразы [8].

Ингибирование фосфодиэстеразы

Аденозин 3'-5'-цикломонофосфат (цАМФ) и гуанозин 3'-5'-цикломонофосфат (цГМФ) играют важную роль в регуляции тонуса гладкомышечных клеток. Увеличение концентрации этих веществ напрямую связано с релаксацией мускулатуры.

Внутриклеточная концентрация циклических нуклеотидов определяется относительной скоростью их образования с помощью агонист-индуцируемой стимуляции аденилатциклазы (агонист – норадреналин) и гуанилатциклазы (агонист – ацетилхолин), а также скоростью их гидролиза фосфодиэстеразными ферментами клеток (ФДЭ) [11].



цАМФ и цГМФ синтезируются из соответствующих нуклеозидтрифосфатов при помощи мембраносвязанных ферментов аденилатциклазы и гуанилатциклазы, соответственно, цАМФ и цГМФ инактивируются ФДЭ до неактивных нециклических рибозофосфатов [12, 13].

Аденилатциклазная система универсальна, а цАМФ и цГМФ – это важнейшие внутриклеточные вторичные мессенджеры для гладкомышечных клеток различных органов (гладкая мускулатура ЖКТ, трахеи, бронхов, матки, мочеточников, сосудов, миокарда), а также для клеток других тканей (тромбоциты, лимфоциты, секреторные клетки, ЦНС и т.д.). Система обеспечивает различные функции (тонус мышц, секреция, агрегация и т.д.). Большая широта функций аденилатциклазной системы обеспечивается существованием многочисленных изоферментов ФДЭ в различных видах тканей (тканеспецифические и видоспецифические) [14].

Изоферменты ФДЭ отличаются по физическим и кинетическим характеристикам, субстратной (цАМФ или цГМФ) специфичности, чувствительности к эндогенным активаторам и ингибиторам, чувствительности к фосфорилированию с помощью протеинкиназ, распределению в тканях и локализации в клетке. Так, различия во внутриклеточном распределении изоферментов ФДЭ являются важным фактором, определяющим их индивидуальную регуляторную роль.

По данным серии экспериментальных исследований, установлено около 7 различных семейств ФДЭ: Ca^{2+} -кальмодулин-зависимые (ФДЭ I), цГМФ-стимулируемые (ФДЭ II), цГМФ-ингибируемые (ФДЭ III), цАМФ-специфические (ФДЭ IV), цГМФ-специфические (ФДЭ V), фотоспецифические (ФДЭ VI), высокоаффинные (устойчивые) (ФДЭ VII) [20].

Таким образом, ФДЭ играет основную роль в регуляции тонуса гладкой мускулатуры и представ-

ляет собой удобную клеточную мишень для разработки лекарственных препаратов [9, 10].

Терапевтическая концентрация дротаверина в плазме при приеме внутрь наблюдается в течение 45 мин. После однократного перорального приема 80 мг максимальная концентрация в плазме достигается через 2 часа, а биодоступность при приеме внутрь составляет 60%. Препарат хорошо проникает в различные ткани, метаболизируется (окисляется) почти полностью до монофенольных соединений, метаболиты быстро конъюгируются с глюкуроновой кислотой. Период полувыведения составляет 16 часов. Около 60% дротаверина при пероральном приеме выделяется через ЖКТ и до 25% с мочой [8].

Наличие лекарственной формы как для энтерального, так и парентерального введения делает возможным широкое использование препарата в экстренной ситуации с последующим переходом на прием внутрь с целью длительного применения. Так, парентеральное введение дротаверина обеспечивает быстрый и сильный спазмолитический эффект, что особенно важно при развитии острых, интенсивных коликообразных спастических болей [19].

Двойной слепой рандомизированный плацебо-контролируемый метод – способ клинического исследования лекарств, при котором испытуемые не посвящаются в важные детали проводимого исследования. «Двойной слепой» означает, что о том, кого чем лечат, не знают ни испытуемые, ни экспериментаторы, «рандомизированный» – что распределение по группам случайно, а плацебо используется для того, чтобы показать, что действие препарата не основано на самовнушении и что данное лекарство помогает лучше, чем таблетка без действующего вещества. Этот метод мешает субъективному искажению результатов. Иногда группе контроля дают другой препарат с уже доказанной эффективностью, а не плацебо,

чтобы показать, что препарат не просто лечит лучше, чем ничего, но и превосходит аналоги [7].

Рассмотрим те испытания, которые соответствуют этим критериям. В их числе – две работы, оценивающие эффективность дротаверина при почечной колике: первая – по сравнению с плацебо, вторая – с диклофенаком. Оба исследования показали примерно 50%-ное превосходство терапии с дротаверином при уменьшении, однако на довольно скромных выборках – в обоих случаях участниками стали около сотни пациентов [18].

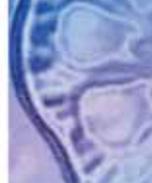
Индийские ученые изучили, помогает ли дротаверин при повторяющихся болях внизу живота у детей. В ходе исследования ученые анализировали состояние 132 детей в возрасте от 4 до 12 лет, половина из которых получала сироп с растворенным дротаверином, а другая – просто сироп. Дети, которым досталось лекарство, жаловались на боли реже и меньше стали пропускать школу – правда, количество дней, когда у них ничего не болит, было сравнимо в обеих группах. При этом дети в группе дротаверина были активнее, у них улучшилось настроение, они начали лучше есть. Врачи пришли к выводу, что лекарство безопасно и эффективно [6].

Дротаверин не несет отрицательного действия на сердце и сосуды, поэтому может применяться даже у пациентов с сердечными патологиями (исключение – тяжелые формы сердечной недостаточности). Лекарство назначают детям с года, взрослым при различных нефрологических патологиях, сопровождающихся спастическими состояниями [17].

Применение дротаверина при различных нефрологических заболеваниях

Препарат показан при заболеваниях мочевыделительной системы, в том числе при:

- Острой почечной колике;
- МКБ (нефролитиазе);



- Пиелитах, нефритах;
- Тенезмах мочевого пузыря;
- Пилороспазме и т.д.

Дротаверин при почечной колике

Почечная колика возникает в разных случаях – как при движении камня на фоне мочекаменной болезни, так и при воспалительных патологиях почек. Она представляет собой резкую боль в зоне почки (одной, редко – двух), распространяющуюся на поясницу, сопровождающуюся повышением давления, тошнотой, рвотой (не всегда). Дротаверин как мощный спазмолитик применяется когда при почечной колике болят почки для быстрого устранения спазма и для минимизации боли [4, 5].

Из-за высокого риска наличия хирургической патологии нежелательно купировать такую боль без вызова врача – прием таблеток является лишь временной мерой

до приезда «скорой». Допустимо принять дротаверин. Дозировка – 80 мг – 2 таблетки (максимальная разовая доза). В стационаре пациенту с почечной коликой обычно вводят препарат внутривенно в объеме 40–80 мг [16].

Дротаверин при мочекаменной болезни

Спазмолитические свойства препарата позволяют его применять при острой и хронической форме мочекаменной болезни, то есть во время острой колики на фоне отхождения песка или камня, а также при регулярных ноющих болях в пояснице по причине нефролитиаза.

Оптимальная дозировка для взрослого человека – 1–2 таблетки на прием 2–3 раза в сутки. Максимальная суточная доза – 240 мг. Длительность лечения обычно превышает 5 дней [3].

Дротаверин при пиелонефрите, цистите, уретрите

Пиелонефрит способен вызывать острые болевые ощущения, которые можно купировать приемом Дротаверина до посещения врача. При хроническом пиелонефрите препарат поможет устранить ноющие симптомы, дискомфорт в области поясницы. Дозировка – 40 мг на один прием при умеренной боли, 80 мг – при сильной боли. Самостоятельно (без назначения врача) лечиться спазмолитиками более 2 суток не рекомендуется, но курс может быть продлен врачом совместно с приемом антибактериальных препаратов. Для детей максимальная суточная доза – 120 мг (в три приема), для взрослых – 240 мг. Противопоказано лечиться Дротаверином при тяжелой форме почечной недостаточности [15]. ■

Список литературы

1. Вагнер З.С. Неотложная урология. – М: Московский рабочий, 1997. – 206 с.
2. Дзеранов Н.К., Бешлиев Д.А. Лечение мочекаменной болезни – комплексная медицинская проблема. / Consilium-medicum: приложение. Урология. – 2003. – С. 18–22.
3. Белоусов Ю.Б. Спазмолитические средства. Фарм. Вестник. – 36 (235). – 2001.
4. Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В. и др. Неотложные мероприятия в некоторых экстренных ситуациях в урологии на догоспитальном этапе // Лечащий врач. – 2002. – №11. – С. 38–42.
5. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Клиническая фармакология но-шпы. Методическое пособие для врачей. – М., 2002.
6. Руководство по нефрологии: Пер. с англ. / Под ред. Дж.А. Витворт, Дж.Р. Лоуренса. – М.: Медицина, 2000. – С. 290–301.
7. Руководство по урологии в 3-х томах. / Под ред. Н.А. Лопаткина. – М.: Медицина, 1998.
8. Тиктинский О.Л. Мочекаменная болезнь. – СПб., М., Х.,: «Питер», 2000. – 244 с.
9. Трудный диагноз в урологии / Под редакцией Д.Л. Мак-Калаха; перевод с англ. И.И. Рушанова. – М.: «Медицина», 1997. – 438 с.
10. Шевцов И.П., Глухов Ю.Д. Неотложная урологическая помощь в практике военного врача. – М: Воениздат, 1998. – 316 с.
11. Borghi L., Meschi T., Amato F., Briganti A., Novarini A., Giannini A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. J. Urol. – 1996; 155: 839–843.
12. Borsatti A. Calcium oxalate nephrolithiasis: defective oxalate transport. Kidney Int. – 1991; 39: 1283–1298.
13. Pak C.Y.C. Kidney stones. Lancet. – 1998; 351: 1797–1801.
14. Pak C.Y.C. Medical prevention of renal stone disease. Nephron. – 1999; 81 (Suppl 1): 60–65.
15. Ramello A., Vitale C., Marangella M. Epidemiology of nephrolithiasis. J. nephrol. – 2000; 13: S45.
16. Shokeir A.A. Renal Colic: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. Eur Urol. – 2001; 39: 241–9.
17. Tiselius H.-G., Ackermann O., Alken P., Buck C., Conort P., Gallucci M. // Guidelines on urolithiasis. – 1998.
18. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П., Прянишникова А.С. и соавт. Место препарата Но-шпа форте в ведении больных с абдоминальным болевым синдромом. Практикующий врач. – 16 (3). – 1999. – С. 39–40.
19. Blasko G. Pharmacology, mechanism of action and clinical significance of a convenient antispasmodic agent: drota-verine. JAMA India – The physician's update. – 1998. – V. 1, N6. – P. 63–70.
20. Kapui Z., Bence J., Boronkay E. et al. Behavioural effects of selective PDE4 inhibitors in relation to inhibition of catalytic activity and competition for [3H]rolipram binding. Neurobiology. – 1999. – V. 7, N1. – P. 71–73.

Хроническая болезнь почек и ее связь с уровнем билирубина в крови

Согласно результатам клинических исследований, окислительный стресс и воспаление играют ключевую роль как в иницировании, так и в развитии хронической болезни почек. Предположительно билирубин является потенциальным антиоксидантом и оказывает противовоспалительное действие при физиологических условиях. Наряду с этим курение табака является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и случаев хронической болезни почек. В недавних исследованиях выявили, что экстракт табачного дыма может последовательно увеличивать производство реактивных форм кислорода и уровень воспаления.

Установлено, что билирубин взаимодействует с оксидом азота, поглощая его реактивные виды. Кроме того, высокий уровень билирубина в сыворотке крови связан со снижением концентрации С-реактивного белка, фактора некроза опухоли- α , и интерлейкина-1 β . Таким образом, потенциальная нефропротекторная роль билирубина может быть связана с его антиоксидантными и противовоспалительными свойствами.

Одно из недавних исследований, проведенное китайскими учеными, посвящено изучению влияния уровня билирубина на функцию почек пациентов-курильщиков с артериальной гипертензией. Соответственно, группу контроля составили из некурящих участников с повышенным артериальным давлением. Работа выполнена при грантовой поддержке Национального фонда естественных наук Китая (National Natural Science Foundation of China), Научно-технического проекта провинции Гуандун (Science and Technology Project of Guangdong Province), проекта планирования науки и техники Гуанчжоу (Science and Technology Planning Project of Guangzhou), Китай, и др.

Участников исследования (n=12 633) распределили на три группы в зависимости от исходного уровня общего билирубина. За период наблюдения длительностью 4,4 года первичное проявление и быстрое снижение функции почек наблюдали у 294 (2,3%) и 803 (6,4%) участников. Среднегодовой темп снижения скорости клубочковой фильтрации составил 1,37% в год. Увеличение стандартного отклонения в уровнях общего билирубина было связано со снижением показателя скорректированного риска развития первичного эпизода заболевания на 20% (относительный риск (ОР) 0,80, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,70...0,92; p=0,002), риска быстрого снижения почечной функции на 14% (ОР 0,86, 95% ДИ 0,79...0,94; p<0,001) и значительное торможение процесса снижения скорости клубочковой фильтрации (коэффициент регрессии -0,13; 95% ДИ -0,19...-0,06; p<0,001).

Первичным результатом в исследовании было прогрессирование хронической болезни почек, определяе-

мое как снижение скорости клубочковой фильтрации $\geq 30\%$ и ее уровня < 60 мл/мин/1,73 м² на выездном посещении, если исходный уровень скорости клубочковой фильтрации составлял ≥ 60 мл/мин/1,73 м² или снижение скорости клубочковой фильтрации $\geq 50\%$ на выездном посещении при исходном уровне < 60 мл/мин/1,73 м² или конечная стадия почечной болезни (скорость клубочковой фильтрации < 15 мл/мин/1,73 м² или необходимость в диализе).

Вторичные результаты включали:

1) быстрое снижение функции почек, определяемое как среднее снижение скорости клубочковой фильтрации на ≥ 5 мл/мин/1,73 м² в год;

2) годичный показатель относительного снижения скорости клубочковой фильтрации.

В процессе исследования бывшие курильщики и курильщики объединены в одну группу по причине аналогичной картины распространенности первичных проявлений заболевания. По сравнению с некурильщиками у курильщиков отмечали значительно повышенный риск быстрого снижения функции почек (ОР 1,29, 95% ДИ 1,02...1,63). Однако статус курения не оказал существенного влияния на развитие первичного эпизода заболевания, равно как и на годовой уровень снижения скорости клубочковой фильтрации. Аналогичная взаимосвязь выявлена между уровнем прямого билирубина и первичным и вторичным исходами заболевания.

Авторами также выявлена взаимосвязь между уровнями общего билирубина и курением на исходном этапе (p для независимости составило 0,013). Среди курильщиков уровень общего билирубина не оказал существенного влияния ни на один из результатов исследования. Однако в этой группе при более высоком уровне общего билирубина наблюдалась статистически значимая связь с более низким риском первичного исхода заболевания (ОР 0,53, 95% ДИ 0,36...0,78). Аналогичные тенденции отмечали также для вторичных исходов и для уровня прямого билирубина.

Таким образом, в результате проведенного исследования авторы выявили значительную обратную связь между билирубином и прогрессированием хронического почечного заболевания у некурящих участников. Однако эта обратная ассоциация не наблюдалась среди курильщиков и бывших курильщиков. Курение табака признано способным вызывать окислительный стресс путем перепроизводства активных форм кислорода и азота. Кроме того, курение повышает уровень воспалительных цитокинов в организме. Обобщая существующие данные литературы и данные авторского исследования, можно сделать вывод, что курение табака нивелирует положительный эффект билирубина на функцию почек.

Wang J., Wang B., Liang M. et al. (2017) Independent and combined effect of bilirubin and smoking on the progression of chronic kidney disease. *Clin. Epidemiol.*, 10: 121-132.

Александр Гузий
www.umj.com.ua

Рак простаты. Возможности ПСА-теста сужены

Рак предстательной железы – один из самых распространенных видов рака, поражающий мужчин, является второй ведущей причиной смерти от рака среди мужчин США. Около 13% населения Соединенных Штатов Америки имеют риск в течение жизни заболеть раком предстательной железы, при этом риск смерти от него составляет 2,5%, а средний возраст пациентов, умерших от рака предстательной железы – 80 лет. При этом значительная часть мужчин, имеющих рак предстательной железы, о существовании болезни не догадываются и узнают об этом только на основании проведенного скринингового теста определения простатспецифического антигена (ПСА). Установлено также, что частота новообразований предстательной железы среди лиц с отягощенным семейным анамнезом и афроамериканских мужчин отмечается намного чаще. До недавнего времени для раннего выявления рака предстательной железы применяли ПСА-тест, рекомендованный Целевой группой по профилактическим услугам США (USPSTF) и применяемый с 2012 г. Тем не менее хорошо себя зарекомендовавший тест для раннего выявления рака предстательной железы дает много ложноположительных результатов, что требует значительных усилий по уточнению диагноза. Более того, ряд заболеваний предстательной железы (острый и хронический простатит, доброкачественная гиперплазия) часто сопровождаются повышением уровня ПСА, приводя к ложноположительному заключению о раке предстательной железы. Сохраняющийся высокий удельный вес ложноположительных результатов при скрининге, требующий значительных усилий по уточнению диагноза, склонность к гипердиагностике и необоснованному хирургическому лечению создают не меньше проблем, чем предполагаемая болезнь. Такая картина потребовала пересмотра существующей ценности ПСА – скрининг-теста с позиций польза/вред. Систематический анализ проведен на основании данных, полученных из PubMed, EMBASE, Web of Science и Кокрановских реестров. Работа выполнена Джошуа Фентоном (Joshua J. Fenton) и соавторами для USPSTF, результаты опубликованы в журнале «JAMA» («Журнал Американской медицинской ассоциации») в 2018 г.

Направление исследования Как сообщается в статье, проведен анализ общей смертности и ее частоты от рака предстательной железы, частоты ложноположительных результатов скрининга, осложнений при биопсии и величины гипердиагностики, а также частоты осложнений после радикальной простатэктомии. В анализ были включены 63 исследования, результаты которых представлены в 104 публикациях, включающих 1 904 950 пациентов, рандомизированных на ПСА-скрининг.

Полученные результаты При этом не выявле-

но снижения риска смертности от рака предстательной железы после скрининга ПСА (относительный риск (ОР) =0,79; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,69–0,91), а снижение смертности составило 1,1 случая на 10 тыс. человеко-лет (95% ДИ 0,5–1,8).

Значимость ПСА-теста при скрининге на рак предстательной железы для мужчин в возрасте 55–69 лет без указания на семейную предрасположенность или иные данные имеет умеренной силы доказательства и требует взвешенного подхода при его назначении. В то же время у мужчин в возрасте ≥ 70 лет проведение теста нецелесообразно из-за низкой чувствительности и специфичности. Частота ложноположительных заключений при проведении скрининг-тестов, по данным одного из европейских исследований, включавшем 61 604 мужчины, составила 17,8%, а осложнения, требующие госпитализации после проведенной биопсии в связи с некорректным ПСА, наблюдались у 0,5–1,6% мужчин. Величина гипердиагностики также была значительной и колебалась от 20,7 до 50,4% среди пациентов, которым диагноз «рак» был снят. При этом, как пишут авторы исследования, ни радикальная простатэктомия, ни лучевая терапия не приводили к сколь-нибудь заметному снижению смертности по сравнению с активным наблюдением: ОР=0,63; 95% ДИ 0,21–1,93 и ОР 0,51; 95% ДИ 0,15–1,69 соответственно. Хотя в каждой из групп был отмечен значительно меньший риск развития метастатического процесса (ОР=0,70; 95% ДИ 0,60–0,82) – не более одного случая за 12 лет.

По сравнению с консервативным лечением радикальная простатэктомия была связана с повышенным риском недержания мочи (объединенный ОР 2,27 [95% ДИ 1,82–2,84], три исследования, n=1796) и развитием эректильной дисфункции (ОР 1,82; 95% ДИ 1,62–2,04). В то время как при лучевой терапии отмечали только развитие эректильной дисфункции (ОР 1,31; 95% ДИ 1,20–1,42).

В заключение авторы подчеркивают

1. ПСА-скрининг-тест может влиять на снижение риска смертности от рака предстательной железы, но при этом связан с высокой частотой ложноположительных результатов.

2. Высокая степень гипердиагностики и надобность проведения биопсии для уточнения диагноза сопряжены с риском развития серьезных осложнений.

3. Активная хирургическая тактика и радиотерапия при лечении рака предстательной железы, выявленного ПСА-скринингом, не имеют статистически доказанного превосходства по влиянию на долгосрочную выживаемость по сравнению с консервативной тактикой, но связаны с высокой частотой сексуальных и мочевых расстройств.

Fenton J.J., Weyrich M.S., Durbin S. et al. (2018) Screening for Prostate Cancer. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA, 319(18): 1901–1913 (DOI: 10.1001/jama.2018.3710).

*Александр Осадчий
www.umj.com.ua*

Мочекаменная болезнь у людей пожилого возраста. Показана ли активная лечебная тактика?

По прогнозам, в мире ожидается значительный прирост пожилого населения. Темпы прироста могут повыситься с 7,6% в 2010 г. до 18,3% в 2060 г. на фоне увеличения численности населения. Неуклонные темпы старения населения таят риски накопления в популяции группы лиц, создающих серьезные общемировые проблемы общепланетарного и социального плана. Низкая социальная адаптация, высокая коморбидность с короткой прогнозируемой продолжительностью жизни ставят множество вопросов. Прежде всего в сфере здравоохранения. Выбор лечебной тактики, ее целесообразность и эффективность – наиболее острая проблема.



Среди сопутствующих заболеваний уролитиаз занимает одну из ведущих позиций. К его развитию приводят ряд факторов: гиперкальциурия, обусловленная остеопорозом, нарушение уродинамики, хронические инфекции мочевых путей и низкое потребление жидкости, что значительно осложняет лечение. Особенно остро стоит вопрос при оказании помощи пациентам с низкими показателями продолжительности жизни в перспективе. Зачастую это становится основным пунктом в принятии решения о надобности радикального вмешательства.

Общезвестно, что активное удаление камней из мочевой системы значительно снижает риск развития интеркуррентных инфекций, прогрессирование основного заболевания, а также способствует усилению иммунитета.

Тем не менее вопрос целесообразности и выгоды удаления камней у пациентов с плохим жизненным прогнозом требует своего научного обоснования, поскольку на сегодня таких исследований крайне недостаточно. Данную проблему попытались решить авторы исследования, сравнивая результаты лечения пациентов с уролитиазом и малой прогнозируемой продолжительностью жизни хирургическим и консервативным способом. Исследование проведено под руководством Шимпей Ямашита (Shimpei Yamashita), отделение урологии Медицинского университета Вакаямы (Department of Urology, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan), Вакаяма, Япония.

Работа опубликована в журнале «BMC Urology» («Урология») в 2017 г.

Для объективной оценки общего состояния пациентов использована шкала ECOG (шкала общего физического состояния и прогнозируемой продолжительности жизни), разработанная Европейской группой онкологов. Как пишут авторы исследования, группу наблюдения составили 74 пациента с конкрементами верхних отделов мочевых путей, отнесенные к 3–4-й группе ECOG и требующие активного лечения в связи обострением мочекаменной болезни или приступом почечной колики. Пациенты были разделены на две группы: хирургического (n=52/70,3%) и интенсивного консервативного (n=22/29,7%) лечения. Средний возраст пациентов составил 82 года, женщины – 68,9%. Средний размер камня достигал 11,5 мм. В группе хирургического лечения анализировали частоту периоперационных осложнений и длительность бескаменного периода. Общий анализ в обеих группах лечения предполагал определение предикторов, влияющих на общую выживаемость, а также воздействие на выживаемость наличия камней.

В группе хирургического лечения интервал между первичным и окончательным вмешательством составил в среднем 41 день (2–243 дня). При наличии острого пиелонефрита оперативное лечение проводилось после устранения острых явлений. Острый пиелонефрит и камни с одной стороны чаще отмечались в группе консервативного лечения по сравнению с хирургическим (p=0,09 и p=0,09 соответственно). В группе хирургического лечения ударно-волновая литотрипсия выполнена у 6, ретроградная уретероскопия – у 39, чрескожная нефролитотомия – у 6 пациентов. В одном случае прибегли к нефрэктомии.

В течение периода наблюдения (медиана 23 мес, диапазон: 1–78 мес.) в обеих группах от уролитиаза, пиелонефрита и почечной недостаточности умерли 9 (12,2%) пациентов и 17 (23,0%) – от других причин. Показатели двухлетней общей выживаемости в группе хирургического и консервативного лечения составили 88,0 и 38,4% соответственно (p<0,01), тогда как двухлетний показатель рецидива мочекаменной болезни составил 100,0 и 61,3% (p<0,01) соответственно.

При многофакторном анализе установлено, что удаление камня существенно влияло на благоприятный исход и выживаемость (p=0,07) и являлось незначительным предиктором выживаемости (p<0,01).

В заключение авторы подчеркивают, что активное хирургическое удаление камней у пациентов с низким прогнозом продолжительности жизни может быть выполнено безопасно и эффективно. Хирургическая тактика по сравнению с консервативным лечением способствует лучшей выживаемости и низкой частоте рецидива мочекаменной болезни.

Yamashita S., Kohjimoto Y., Hirabayashi Y. et al. (2017) Upper urinary tract stone disease in patients with poor performance status: active stone removal or conservative management? BMC Urol., 17(1): 103.

Александр Осадчий
www.umj.com.ua

Нарушения сна при почечных заболеваниях в практике семейного врача

Пациенты с патологией почек могут иметь различные расстройства сна, которые врачу общего профиля сложно идентифицировать без достаточного представления о возможной взаимосвязи с сопутствующими заболеваниями. В одном из недавних научных обзоров, опубликованном в ноябре 2017 г. в журнале «Nature and Science of Sleep», рассмотрены наиболее типичные примеры таких сочетанных заболеваний с первичным фокусом на хронической болезни почек. Работа выполнена сотрудниками Медицинского центра армии им. Триплера (Tripler Army Medical Center), Городской больницы округа Клей (Clay County Hospital) и Медицинского центра Astria (Astria Health Center), США.

Согласно данным программы «Болезни почек: улучшение глобальных результатов лечения» (The Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO), хроническая болезнь почек определяется наличием любого известного маркера повреждения почек (например, альбуминурии) или скоростью клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м² в течение 3 мес или более. Как правило, синдром беспокойных ног и обструктивное апноэ во сне обусловлены наличием хронической болезни почек в меньшей степени. Однако спектр расстройств сна при заболеваниях почек не ограничивается этими нарушениями, а некоторые из них сопутствуют патологиям, не связанным с хронической болезнью почек. Авторы определяют нарушения, не связанные с хронической болезнью почек, как любое нарушение в почках (будь то паренхима или собирающая система), которые выходят за рамки определения KDIGO для хронической болезни почек. Однако данный обзор ограничен только теми расстройствами сна, которые согласно Международной классификации расстройств сна 3-го пересмотра (ICSD-3) связаны с нарушениями в работе почек.

Бессонница В соответствии с определением ICSD-3 бессонница – это повторяющееся нарушение засыпания, поддержания продолжительности сна, его глубины и качества, несмотря на адекватные условия и обстоятельства для ночного отдыха, что приводит к ухудшению состояния здоровья в дневное время. Неэффективность клубочковой фильтрации постепенно приводит к повышению уровня орексинов и гиперкальциемии, что в свою очередь вызывает бессонницу. Кроме этого, гиперкальциемия может быть причиной тревоги, депрессии и психоза.

Обструктивное апноэ во сне В среднем синдром обструктивного апноэ во сне выявляют примерно у 20% мужчин и 10% женщин с терминальными стадиями почечного заболевания. Согласно исследова-

ниям, при переводе тела в положение лежа на спине у пациентов с обструктивным апноэ просвет верхних дыхательных путей может сузиться в объеме до 33%. При заболеваниях почек возможно накопление жидкости по всему телу, которая в результате ретроградной миграции во время сна отягощает верхние дыхательные пути. Поэтому по мере прогрессирования хронической болезни почек индекс апноэ-гипопноэ может повышаться. Снижение отечности способно облегчить симптомы обструктивного апноэ как при хронической болезни почек, так и при нефротическом синдроме.

Гиповентиляция Нарушение кислотно-основного равновесия в организме корректируется и компенсируется в равной степени как легкими, так и почками. Легкие регулируют парциальное давление CO₂, а почки отвечают за уровень ионов HCO₃⁻. При гиповентиляции, сочетанной с заболеванием почек, нарушения кислотно-щелочного равновесия выше, чем у пациентов без почечной патологии. Критерием наличия гиповентиляции у взрослых пациентов является парциальное давление CO₂ (PaCO₂) в артериальной крови >55 мм рт. ст. за ≥ 10 мин или увеличение PaCO₂ ≥ 10 мм рт. ст. (по сравнению со значением, полученным в бодрствующем состоянии пациента в положении лежа на спине) до значения, превышающего 50 мм рт. ст., за ≥ 10 мин.

Центральное апноэ во сне Широкое определение центрального апноэ во сне подразумевает ≥ 5 эпизодов обструкции дыхательных путей из-за центрального апноэ и/или центрального гипопноэ во время сна. Это состояние характеризуется наличием $>50\%$ эпизодов центральных апноэ и/или центрального гипопноэ от общего количества наблюдаемых апноэ и гипопноэ наряду с субъективными симптомами апноэ во сне, такими как сонливость, пробуждение с одышкой, храп, замеченные апноэ или бессонница. У пациентов с хронической болезнью почек развитие центрального апноэ во сне опосредовано несколькими патофизиологическими путями. Некоторые из описанных механизмов включают развитие интерстициального отека легких, хронического метаболического ацидоза и накопление уремических токсинов. Хроническая болезнь почек все чаще выступает в качестве независимого фактора риска при центральном апноэ во сне, о чем свидетельствует неизменная корреляция этих состояний даже после корректировки сопутствующих сердечно-сосудистых нарушений. Центральное апноэ во сне может приводить к быстрому ухудшению функции почек, что может быть одной из основных причин повышения смертности от всех причин среди пациентов с хронической болезнью почек.

Гиперсомнолентность Многофакторная этиология гиперсомнии при почечной недостаточности включает нарушение дыхания во сне, синдром беспокойных ног, болезнь Паркинсона, побочные эффекты фармакотерапии, уремическую энцефалопатию, не-

соблюдение иммуносупрессивной терапии у пациентов с трансплантированной почкой, ростральную миграцию жидкости, нарушение кислотно-щелочного баланса и уровня воспалительных цитокинов вследствие диализа и др. Учитывая относительную редкость центральных нарушений, вызывающих гиперсомнолентность, чрезмерная дневная сонливость остается наиболее распространенным проявлением гиперсомнии у пациентов с почечной недостаточностью. Кроме того, нарушение дыхания во сне является наиболее распространенной причиной чрезмерной дневной сонливости у пациентов с почечной недостаточностью (до 50% по данным некоторых исследований). Эта высокая распространенность может быть в первую очередь обусловлена нестабильным контролем вентиляции и блокированием верхних дыхательных путей, усугубляемым сдвигами жидкости во время сна.

Нарушения циркадных циклов Одним из наи-

эффективность и снизить дозозависимые побочные эффекты лечения.

Парасомния (сонный паралич) Парасомнии – это нежелательные физические явления, происходящие преимущественно во сне и не являющиеся нарушениями процессов, ответственных за сон и бодрствование. Распространенность парасомний составляет 1–11%. При хроническом почечном заболевании одними из самых распространенных простых парасомний являются ночные судороги ног, возникающие вследствие электролитного дисбаланса или при гипосомолярном диализном синдроме. По данным исследований, около 2–4% пациентов с хроническим почечным заболеванием подвержены лунатизму, 13–15% могут сниться кошмары, а у 2–3% выявлен синдром нарушения поведения в фазе сна. Уремический зуд наиболее часто (50–90%) выявляют у пациентов, перенесших гемодиализ.

Синдром беспокойных ног Возможная этио-



более широко изученных маркеров циркадного цикла сна является мелатонин. Однако его использование после трансплантации почки невозможно из-за недопустимо низких исходных значений у большинства таких пациентов. Уровень циркулирующего в крови мелатонина с возрастом постепенно снижается, но модель циркадного цикла сохраняется. Исходная амплитуда суточного ритма снижается с ухудшением функции почек. Как свидетельствует одно из недавних исследований, более 30% пациентов с недостаточным ночным артериальным давлением и сахарным диабетом 2-го типа после применения мелатонина восстановили нормальные показатели циркадного ритма артериального давления. Хроно-терапия и своевременная фармацевтическая коррекция суточных ритмов человека становятся многообещающим направлением прикладной циркадной фармакологии. Учитывая циклическую картину метаболитов в моче, хроно-терапия позволяет усилить

логия синдрома беспокойных ног включает низкий уровень железа в крови, болезнь Паркинсона, аутоиммунные нарушения, гипотиреоз, периферическую нейропатию и дефицит фолиевой кислоты. У пациентов с хронической почечной болезнью или терминальной стадией почечного заболевания синдром беспокойных ног, по-видимому, связан с дефицитом железа. Потребность в диализе может усугубить дефицит железа.

Поскольку многие нарушения сна могут быть связаны с хронической болезнью почек или только сопутствовать ей, внимательное изучение истории болезни пациента и фармакологическая коррекция сна представляют собой адекватный подход при лечении таких пациентов.

Nigam G., Camacho M., Chang E.T., Riaz M. (2017) Exploring sleep disorders in patients with chronic kidney disease. Nature and Science of Sleep, 10: 35–43.

Александр Гузий
www.umj.com.ua

Мочекаменная болезнь: медикаментозная экспульсивная терапия с применением блокаторов α -адренорецепторов

Мочекаменная болезнь затрагивает от 5 до 10% населения. Показатели заболеваемости и распространенности этой патологии во основном зависят от генетической предрасположенности, факторов экологии и характера питания. Развитие болезни протекает стадийно – от формирования бляшки Рендалла до образования камня, вызывающего почечную или мочеточниковую колику. При этом возникает боль в боку, паху или в области наружных половых органов. Острый эпизод колики является результатом опущения камня в мочеточник, где он вызывает периодическое повышение давления в чашечно-лоханочной системе почки. Большинство камней спонтанно покидают мочевыводящую систему, однако предикторами самопроизвольного прохождения через мочеточники являются их размер и расположение. Так, при диаметре менее 5 мм около 68%, а при диаметре до 10 мм, – 47% всех камней выводятся с током мочи довольно часто. Одним из рекомендованных в нынешнее время подходов для облегчения прохождения камней через мочеточники является аналгезия с/без адьювантной фармакотерапии, такой как блокаторы α -адренорецепторов.

Адьювантная терапия Широко представленные в нижних отделах мочеточников α -адренорецепторы являются, пожалуй, идеальной мишенью для фармакотерапии, поскольку их блокада позволяет снизить базальный тонус, а также частоту и амплитуду перистальтики в этом отделе мочевыводящих путей, представляющем наибольшее препятствие для прохождения камней. Данные нескольких исследований свидетельствуют о снижении внутрипочечного давления и увеличения прохождения жидкости в результате ингибирования α -адренорецепторов при мочекаменной болезни.

Данные Кокрановского обзора В одном из недавних Кокрановских систематических обзоров, результаты которого опубликованы в апреле 2018 г., дана оценка эффективности применения ингибиторов α -адренорецепторов в качестве экстрагирующей терапии по сравнению со стандартной терапией при камнях в мочеточниках диаметром менее 1 см. Данная работа является обновлением предыдущего Кокрановского обзора Campschröer 2014. Анализ данных последних рандомизированных контролируемых исследований произведен с оценкой качества выполненного обзора по методу GRADE.

Ускорение выведения камней из мочеточников дает несколько существенных терапевтических преимуществ:

- уменьшает длительность симптомов нахождения камней в мочеточнике;
- снижает вероятность осложнений, таких как инфекция мочевыводящих путей, гидронефроз и нарушение функции почек;
- потенциально уменьшает необходимость более инвазивных вмешательств, таких как ударно-волновая литотрипсия и уретроскопия, связанных с риском осложнений;
- экономит ресурсы системы здравоохранения, такие как время врача и больничные койки.

Результаты Результаты как основного, так и подгруппового анализа плацебо-контролируемых исследований свидетельствуют, что применение



блокаторов α -адренорецепторов улучшает клиренс камней при мочекаменной болезни, однако способны несколько повысить риск неблагоприятных событий. Эффективность блокаторов α -адренорецепторов чаще всего пропорциональна размеру камня, то есть пациенты с крупными (более 5 мм в диаметре) камнями получают большую выгоду от применения блокаторов α -адренорецепторов, тогда как камни меньшего диаметра имеют особенность выходить спонтанно, без необходимости в терапии. Это имеет значение при выборе селективного применения блокаторов α -адренорецепторов, если размер камня определен достаточно точно путем визуализации. Преимущества в эффективности определенного типа блокаторов α -адренорецепторов не нашли подтверждения в ходе данного обзора.

Campschröer T., Zhu X., Vernooij R. W.M., Тус М.Т.В. (2018)
Alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones.

Cochrane Urology Group, Apr. 5.

Александр Гузий

www.umj.com.ua

ПУСТЬ
ПРОБЛЕМА
НЕ ПОВТОРИТСЯ!

CYSTENIUM ЦИСТЕНИУМ®

для защиты мочевыводящих путей

При включении в комплексную терапию рецидивирующего цистита*:

- на 58,8 % снижает вероятность развития рецидивов,
- на 21,6 % повышает эффективность антибактериальной терапии,
- оказывает противовоспалительное, спазмолитическое и диуретическое действие.



Быстрое действие активных компонентов благодаря жидкой форме приема

Импортер/Организация, уполномоченная на принятие претензий в Республике Казахстан: ТОО «Mira Pharm», 050033, г. Алматы, район Алатауский, микрорайон Акбулак, ул. 1, д. 63, кв. 59, тел.: +7 (727) 319-87-21.

АКВИОН | Доказанная эффективность

cystenium.ru



СРП № РК.72.06.11.002.0100001.11.15 от 20.11.2019 г. «Финанс»
*Насоновна М. А., Курман В. И. Профилактика рецидивов уроинфекции // Вестник - 2017. - № 6. - С. 303-305

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

НО-ШПА®

ОТ БОЛИ И СПАЗМА

ПРОДОЛЖАЕТ РАБОТАТЬ ДО



Международное непатентованное название: Дротаверин.

Показания к применению:

- спазмы гладкой мускулатуры при заболеваниях желчевыводящих путей: холецистит, холангиолитиаз, холецистит, перихолецистит, холангит, папиллит;
- спазмы гладкой мускулатуры мочевыводящих путей: нефролитиаз, уретролитиаз, пиелит, цистит, тенезмы мочевого пузыря.

В качестве вспомогательной терапии:

- при спазмах гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, спазмы кардии и привратника, энтерит, колит, спастический колит с запором и метеоризм при синдроме раздраженного кишечника;
- при головных болях напряжения;
- при гинекологических заболеваниях: дисменорея (болезненные менструации).

Способ применения и дозы:

Взрослые: обычная доза составляет 120-240 мг в день (разделенная на 2-3 приема). Клинические исследования применения дротаверина у детей не проводились; если назначение дротаверина необходимо: - детям в возрасте от 6 до 12 лет максимальная суточная доза составляет 80 мг в два приема, - детям старше 12 лет максимальная суточная доза составляет 160 мг в 2-4 приема.

Особые указания:

При пониженном артериальном давлении применение препарата требует повышенной осторожности. Таблетка Но-шпы® 40 мг содержит 52 мг лактозы. Пациентам с редко встречающимися заболеваниями наследственной непереносимости галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или нарушением всасывания глюкозы-галактозы принимать данный препарат не следует.

Беременность:

можно назначать только после тщательного взвешивания соотношения пользы и риска.

Лактация:

в период грудного вскармливания не рекомендуется.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата;
- тяжелая печеночная или почечная недостаточность;
- сердечная недостаточность (синдром низкого сердечного выброса);
- детский возраст до 6 лет.

Побочные действия

Редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

- головная боль, головокружение, бессонница
- тошнота, запор
- учащенное сердцебиение, гипотензия
- аллергические реакции (ангионевротический отек, крапивница, сыпь, зуд)

Условия отпуска из аптеки: Без рецепта

Перед применением внимательно прочтите инструкцию по применению.

ТОО «Санofi-авентис Казахстан», 050013, г. Алматы, ул. Фурманова, 187 «Б»
Тел.: +7-727-244-50-96
Факс: +7-727-258-25-96

PK-ЛС-5N000989 от 12.10.2013 г.
Действительно до 12.10.2018 г.

www.sanofi.kz www.sanofi.com

SANOFI