

УРОЛОГИЯ



Методы лечения эректильной дисфункции и идиопатической формы мужского бесплодия

Возможности фитотерапии заболеваний предстательной железы

Факторы риска рецидива стриктуры мочеточника после эндоуретеротомии

№ 2(1), 2018

ISSN 2587-6821



ЖИЗНЬ ДАЁТ ПОВОДЫ
ДЛЯ СТРЕССА.
ВЫ ДАЁТЕ
ПОВОД ДЛЯ СЧАСТЬЯ

**ДИНАМИКО
ЛОНГ**

ТАДАЛАФИЛ 20 МГ

**СЕКСУАЛЬНУЮ ЖИЗНЬ МОЖНО
ИГНОРИРОВАТЬ
ИЛИ ПРОЛОНГИРОВАТЬ.**



ДИНАМИКО ЛОНГ. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Регистрационный номер: ЛП-003558. Торговое название: ДИНАМИКО ЛОНГ. МНН: тадалафил. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: средство лечения эректильной дисфункции – ФДЭ5-ингибитор. Показания к применению: эректильная дисфункция. Противопоказания (полная информация – см. Инструкцию по применению): Гиперчувствительность к тадалафилу или любому другому компоненту препарата; одновременное применение тадалафила, нитратов и нитратоподобных лекарственных препаратов; наличие противопоказаний к сексуальной активности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями; потеря зрения вследствие неартериальной передней ишемической нейропатии зрительного нерва; одновременный прием доксазозина, а также лекарственных препаратов для лечения эректильной дисфункции; ежедневное (более 2 раз в неделю) применение у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью; недостаточность лактазы, непереносимость лактозы и глюкозо-галактозная мальабсорбция; детский возраст до 18 лет. Способ применения и дозы (полная информация – см. Инструкцию по применению): внутрь, независимо от приема пищи. Рекомендованная доза составляет 10 мг перед предполагаемым половым актом, в случае неэффективности – 20 мг. Препарат применяют по крайней мере за 30 минут до сексуальной активности. Максимальная частота приема – 1 раз в день. Для пациентов с частой сексуальной активностью рекомендуется применение препарата в дозе 5 мг ежедневно, 1 раз в сутки в одно и то же время. Суточная доза может быть снижена до 2,5 мг в зависимости от индивидуальной чувствительности. Побочные эффекты (полная информация – см. Инструкцию по применению): головная боль, «приливы» крови к лицу, заложенность носа, диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, боль в спине, миалгия, боль в конечностях. Срок годности: 2 года. Не применять по истечении срока годности. Отпускается по рецепту. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению. DYNL-RU-00002-DOK-PHARM. Отпускается по рецепту. Предназначено для информирования специалистов здравоохранения. Не предназначено для демонстрации пациентам.

teva

ООО «Тева» Россия, 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35
тел.: +7 (495) 644 22 34, факс: +7 (495) 644 22 35
www.teva.ru

Реклама

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн А.Д., академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, зав. отделом метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», Москва

Алексеев Б.Я., д.м.н., профессор, зам. генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Балязин В.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Вербовой А.Ф., д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, Самара

Винник Ю.С., д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Красноярский ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск

Гиляревский С.Р., д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва

Доброхотова Ю.Э., д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Емельянов А.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Кульчавеня Е.В., д.м.н., профессор кафедры туберкулеза ФГБОУ ВО «Новосибирский ГМУ», главный научный сотрудник, руководитель отдела урологии ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза», Новосибирск

Лукушкина Е.Ф., д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Нижегородская ГМА» Минздрава России, Нижний Новгород

Ненашева Н. М., д.м.н., профессор кафедры клинической алергологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва

Обвинников А.Ю., д.м.н., профессор, зав. кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

Снарская Е.С., д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Терещенко С.Н., д.м.н., профессор, зам. генерального директора по научной работе, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

Фазылов В.Х., д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, Казань

Шемеровский К.А., д.м.н., профессор, зав. отделом физиологии висцеральных систем им. К.М. Быкова ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бабенко А.Ю., д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, зав. НИЛ диабетологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Баткаев Э.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФПК ФГАОУ ВО «РУДН», Москва

Визель А.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, Казань

Верткин А.Л., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

Восканян С.Э., д.м.н., профессор, зам. главного врача по хирургической помощи, руководитель Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ «ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва

Гаврилова С.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела гериатрической психиатрии ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАН, Москва

Гамидов С.И., д.м.н., профессор, зав. отделением урологии и андрологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова»; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Горелов А.В., член-корр. РАН, д.м.н., профессор кафедры детских болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), руководитель детского клинического отделения ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

Драпкина О.М., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России, Москва

Каратеев А.Е., д.м.н., зав. лабораторией гастроэнтерологических проблем при ревматических заболеваниях ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», Москва

Кунельская Н.Л., д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета, проректор по учебной работе ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, директор Департамента медицинского образования и кадровой политики в здравоохранении Минздрава России

Недогода С.В., д.м.н., профессор, проректор по лечебной работе, зав. кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский ГМУ» Минздрава России, Волгоград

Руднов В.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Уральский ГМУ» Минздрава России, Екатеринбург

Спирин Н.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский ГМУ Минздрава России, Ярославль

Ткачева О.Н., д.м.н., профессор, директор ОСП «Российский геронтологический НКЦ» ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Юренина С.В., д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва



**ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ И ДРУЗЬЯ,
ДАМЫ И ГОСПОДА!**

**Российское общество по эндоурологии и
новым технологиям (РОЭНТ)**

**Российское общество урологов (РОУ),
Городской центр эндоскопической урологии и
новых технологий Санкт-Петербурга**

приглашает Вас принять участие в

**VI Российском Конгрессе
по Эндоурологии и Новым Технологиям**

**который состоится в г. Санкт-Петербург
в Конгресс-холле отеля «Санкт-Петербург»
27-29 сентября 2018 года.**

**В работе Конгресса примут участие ведущие урологи и
специалисты смежных специальностей России,
стран СНГ, Европы и Америки.**

**Обращаем ваше внимание, что приём тезисов
осуществляется до 01.07.2018 года**

по E-mail: dergakov@mail.ru, hammerwise@gmail.com

Координаты оргкомитета: Лалабекова Марина Валерьевна тел: +7 (925) 941 09 65

Информационная поддержка: Газета «Московский уролог»

Официальный сайт: www.endourorus.org www.uroweb.ru

РМЖ. Медицинское обозрение

№ 2 (1), 2018

ООО «ПРАЙМ-МЕДИА»

105082, г. Москва,
ул. Бакунинская, д. 23–41
Телефон: (495) 545–09–80, факс: (499) 267–31–55
Электронная почта:
postmaster@doctormedia.ru
WWW адрес: http://www.rmj.ru
для корреспонденции:
п/о 105064, а/я 399

директор

А.М. Шутая

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ю.Е. Ефремова

медицинские редакторы

А.А. Делендик

Ж.Г. Оганезова

редактор-корректор

В.Н. Калинина

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

Е.Л. Соснина

С.А. Борткевича

дизайн

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка**и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

Адрес редакции:

105066, Москва, ул. Спартаковская, д. 16, стр. 1

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, Москва,

ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 15 000 экз. Заказ № 235719

Распространяется по подписке (индекс 57973)

Свидетельство о регистрации средства
массовой информации

ПИ № ФС77-53569

выдано Федеральной службой по надзору
в сфере связи и массовых коммуникацийЗа содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несетОпубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакцииМнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторовПолная или частичная перепечатка материалов без
письменного разрешения редакции
не допускается

Цена свободная

Журнал индексируется в РИНЦ
и входит в Перечень ВАК

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

28.04.2018

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Оценка распространенности антибиотикорезистентных штаммов генитальных микоплазм, выделенных у мужчин с воспалительными заболеваниями уrogenитального тракта**
Е.А. Колесникова, Н.Ф. Бруснигина, Е.И. Ефимов 4
- Функциональные результаты лазерной резекции почки**
К.А. Фирсов, М.Л. Стаханов, Ю.Ю. Горчак, Г.Б. Ишевский, Е.В. Аниканова 8
- Анализ факторов риска рецидива стриктуры мочеточника после эндоуретеротомии**
С.В. Попов, Д.Ю. Чернышева, И.Н. Орлов, О.Н. Скрыбин 13

ОБЗОРЫ

- Двадцать лет применения препарата силденафил в урологии**
Г.Г. Кривобородов, Е.И. Тур 16
- Методы лечения преждевременной эякуляции**
Ю.Л. Демидко, В.А. Григорян, Г.Е. Крупинов, Н.Д. Новичков, А.М. Байдувалиев, В.А. Терещенко 23
- Опыт лечения идиопатической формы мужского бесплодия за последние пять лет**
Д.Г. Почерников 26
- Возможности фитотерапии заболеваний предстательной железы**
Е.В. Кульчаевна 30

ИНТЕРВЬЮ

- Современные аспекты фитопрофилактики онкологических заболеваний**
Интервью с Д.А. Охоботовым 36

Оценка распространенности антибиотикорезистентных штаммов генитальных микоплазм, выделенных у мужчин с воспалительными заболеваниями уrogenитального тракта

Е.А. Колесникова, к.м.н. Н.Ф. Бруснигина, профессор Е.И. Ефимов

ФБУН НИИИЭМ им. акад. И.Н. Блохиной Роспотребнадзора России, Нижний Новгород

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка распространенности антибиотикорезистентных форм *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum/parvum*, выделенных у мужчин с воспалительными заболеваниями уrogenитального тракта, к различным группам антибактериальных препаратов.

Материал и методы: проведено исследование фенотипической резистентности к антибактериальным препаратам 441 клинического изолята *Ureaplasma urealyticum/parvum* и 80 – *Mycoplasma hominis*, выделенных у мужчин в период с 2006 по 2016 г. Индикацию, идентификацию и определение антибиотикограммы *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum/parvum* осуществляли методом серийных разведений с использованием жидких дифференциально-диагностических сред производства Клиники акушерства и гинекологии им. Н.Ф. Снегирева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Исследована устойчивость *Ureaplasma urealyticum/parvum* и *Mycoplasma hominis* к препаратам фторхинолонового ряда, тетрациклинам и макролидам.

Результаты исследования: выявлена высокая частота распространения антибиотикорезистентных форм *Ureaplasma urealyticum/parvum*. Устойчивыми к действию одного и более антибактериальных препаратов оказались 83,2% выявленных уреаплазм и 10% микоплазм. Установлено, что подавляющее число уреаплазм и микоплазм характеризуется устойчивостью к 1–2-м препаратам (93,2%). Полирезистентные штаммы уреаплазм (устойчивые к 3-м и более препаратам) составили 6,8%. На протяжении всего периода мониторинга фенотипической резистентности уреаплазм наблюдается их высокая устойчивость к препаратам фторхинолонового ряда.

Выводы: с 2014 г. по настоящее время регистрируется рост количества уреаплазм, резистентных к препаратам тетрациклинового ряда и макролидам. Высокая активность в отношении *Ureaplasma urealyticum/parvum* отмечена у кларитромицина (0,8% резистентных изолятов) и мидекамицина (0,8%). Спектры резистентности уреаплазм по сравнению с микоплазмами характеризовались большим разнообразием, обнаружено более 20 вариантов комбинаций детерминант устойчивости.

Ключевые слова: *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum/parvum*, воспалительные заболевания уrogenитального тракта, резистентность, фторхинолоны, макролиды, тетрациклины.

Для цитирования: Колесникова Е.А., Бруснигина Н.Ф., Ефимов Е.И. Оценка распространенности антибиотикорезистентных штаммов генитальных микоплазм, выделенных у мужчин с воспалительными заболеваниями уrogenитального тракта // PMJ. Медицинское обозрение. 2018. № 2(1). С. 4–7.

ABSTRACT

Evaluation of the prevalence of antibiotic-resistant strains of genital mycoplasmas, isolated in men with inflammatory urogenital diseases

Kolesnikova E.A., Brusnigina N.F., Efimov E.I.

Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after acad. I.N. Blokhina

Aim: of this study is to assess the prevalence of antibiotic-resistant forms of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum/parvum*, isolated from men with inflammatory urogenital diseases, resistant to various groups of antibacterial drugs.

Patients and Methods: the phenotypic resistance of clinical isolates of *Mycoplasma hominis* (80) and *Ureaplasma urealyticum/parvum* (441), isolated from men between 2006 and 2016, was studied. Indication, identification and determination of the antibiogram of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum/parvum* was carried out by the method of serial dilution with the use of differential-diagnostic liquids produced by the Obstetrics and Gynecology Clinic named after N.F. Snegirev of Sechenov University. The resistance of *Ureaplasma urealyticum/parvum* and *Mycoplasma hominis* to fluoroquinolones, tetracyclines and macrolides was studied.

Results: A high incidence of antibiotic-resistant forms of *Ureaplasma urealyticum/parvum* was identified. 83.2% of the detected ureaplasmas and 10% of mycoplasmas were resistant to the action of one or more antibacterial drugs. It was established that the overwhelming majority of ureaplasmas and mycoplasmas were characterized by resistance to 1–2 preparations (93.2%).

We found 6.8% of polyresistant strains of ureaplasmas (resistant to 3 or more drugs). Throughout the monitoring period of the phenotypic resistance of ureaplasma, their high resistance to fluoroquinolone drugs was observed.

Conclusions: from 2014 to the present time the number of ureaplasmas, resistant to tetracyclines and macrolides, has increased. High activity of clarithromycin (0.8% resistant isolates) and midekamycin (0.8%) against *Ureaplasma urealyticum/parvum* was noted. The resistance ranges of ureaplasma were more diverse, as compared to mycoplasma; we found more than 20 variants of the determinants of the stability of combinations.

Key words: *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum/parvum*, urogenital inflammatory diseases, resistance, fluoroquinolones, macrolides, tetracyclines.

For citation: Kolesnikova E.A., Brusnigina N.F., Efimov E.I. Evaluation of the prevalence of antibiotic-resistant strains of genital mycoplasmas, isolated in men with inflammatory urogenital diseases //RMJ. Medical Review. 2018. № 2(1). P. 4–7.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема антибиотикорезистентности на сегодняшний день имеет огромное социально-экономическое значение и в развитых странах рассматривается как угроза национальной безопасности [1]. Инфекции уrogenитального тракта (УГТ), вызванные резистентными штаммами бактерий, в частности *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum/parvum*, характеризуются более тяжелым течением, увеличивающим продолжительность пребывания больного в стационаре, а также требуют применения резервных антибактериальных препаратов [1–3]. Это приводит к росту экономических затрат на лечение, ухудшает прогноз в отношении репродуктивного здоровья пациентов и повышает риск повсеместного распространения резистентных штаммов. В литературе широко освещены негативные последствия для женского репродуктивного здоровья инфекций, ассоциированных с генитальными микоплазмами, но недостаточно информации о влиянии этих бактерий на мужскую фертильность [2–5]. *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum/parvum* входят в большую группу условно-патогенных микроорганизмов, приводящих к бессимптомной бактериоспермии [6]. В настоящее время в протокол обследования пациента с диагнозом «бесплодие» входит исследование на инфицированность генитальными микоплазмами [7]. Длительно персистируя в УГТ, они могут не вызывать никаких клинических проявлений, однако вялотекущее воспаление, распространяясь, ведет к развитию, кроме уретрита, еще и простатита, эпидидимита, орхита [8]. Бесплодие нередко является следствием бессимптомной бактериоспермии и скрытой инфекции УГТ мужчины [6, 9]. В связи с этим крайне важно, с одной стороны, проведение ранней этиологической диагностики воспалительных заболеваний УГТ, а с другой — своевременное назначение эффективного антибактериального лечения до развития необратимых изменений в тканях мужской половой системы.

Цель данной работы: оценка распространенности резистентных форм *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum/parvum*, выделенных у мужчин с воспалительными заболеваниями уrogenитального тракта, к различным группам антибактериальных препаратов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено исследование фенотипической резистентности к антибактериальным препаратам 441 клинического изолята *Ureaplasma urealyticum/parvum* и 80 — *Mycoplasma hominis*, выделенных у мужчин — пациентов

лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) Нижнего Новгорода в период с 2006 по 2016 г. Критериями включения в исследование являлись: обнаружение в этиологически значимых титрах (10^4 КОЕ/мл) *Ureaplasma urealyticum/parvum* и *Mycoplasma hominis*; клинические и/или лабораторные признаки воспалительного процесса органов УГТ у мужчин (уретрит, простатит, везикулит, эпидидимит) и нарушение функции репродукции (бесплодие); возраст пациентов от 25 до 45 лет. Средний возраст пациентов составил 31,5 года. Материалом для исследования служили соскобы эпителия уретры. Взятие биологического материала осуществлялось уrogenитальными универсальными одноразовыми зондами с ворсовым покрытием. Зонды помещались в пробирки с транспортной средой производства Клиники акушерства и гинекологии им. Н.Ф. Снегирева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Индикацию, идентификацию и определение антибиотикорезистентности *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum/parvum* осуществляли методом серийных разведений с использованием жидких дифференциально-диагностических сред производства Клиники акушерства и гинекологии им. Н.Ф. Снегирева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Изучена устойчивость изолятов *Ureaplasma urealyticum/parvum* к 9 антибактериальным препаратам, наиболее часто применяемым при лечении уrogenитальных инфекций: доксициклину, эритромицину, рокситромицину, офлоксацину, джозамицину, кларитромицину, ципрофлоксацину, азитромицину, мидекамицину и устойчивость изолятов *Mycoplasma hominis* к 7 препаратам: доксициклину, гентамицину, клиндамицину, офлоксацину, джозамицину, ципрофлоксацину, мидекамицину.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистических программ Statz, Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявлена высокая частота распространения антибиотикорезистентных форм *Ureaplasma urealyticum/parvum*. Устойчивыми к действию одного и более антибактериальных препаратов оказались 83,2% выявленных уреаплазм. Чувствительными ко всем препаратам оказались 16,8% штаммов *Ureaplasma urealyticum/parvum*. Подавляющее число уреаплазм характеризовалось устойчивостью к 1–2-м препаратам (93,2%), полирезистентные штаммы (устойчивые к 3-м и более препаратам) составили 6,8%. Анализ многолетней динамики фенотипической резистентности уреаплазм свидетельствует о наметившейся тенденции увеличения частоты выявления устойчивых штаммов (рис. 1).



Рис. 1. Частота выявления устойчивых штаммов *Ureaplasma urealyticum/parvum* у мужчин с воспалительными заболеваниями органов УГТ в период с 2006 по 2016 г.



Рис. 2. Частота выявления полирезистентных форм *Ureaplasma urealyticum/parvum* у мужчин с воспалительными заболеваниями органов УГТ в период с 2006 по 2016 г.

Показатели частоты выявления полирезистентных штаммов уреоплазм за 11-летний период наблюдения изменялись следующим образом: в 2006 г. отмечены наибольшие показатели частоты (30,7%) выявления полирезистентных штаммов уреоплазм, в последующие годы до 2013 г. наблюдался спад показателей (0–3,1%), в 2014 г. зарегистрирован рост числа штаммов (20%), устойчивых к 3-м и более препаратам, а с 2015 г. наметилась тенденция к их снижению (6,4%) (рис. 2).

Данные ретроспективного анализа фенотипической резистентности клинических изолятов *Ureaplasma urealyticum/parvum*, представленные на рисунке 3, свидетельствуют, что наименее эффективными в отношении уреоплазм, выявленных у мужчин с воспалительными заболеваниями УГТ, оказались препараты фторхинолонового ряда: ципрофлоксацин (95,6% устойчивых культур) и офлоксацин (46,8% устойчивых культур). Высокая активность в отношении *Ureaplasma urealyticum/parvum* отмечена у кларитромицина (0,8% резистентных культур)

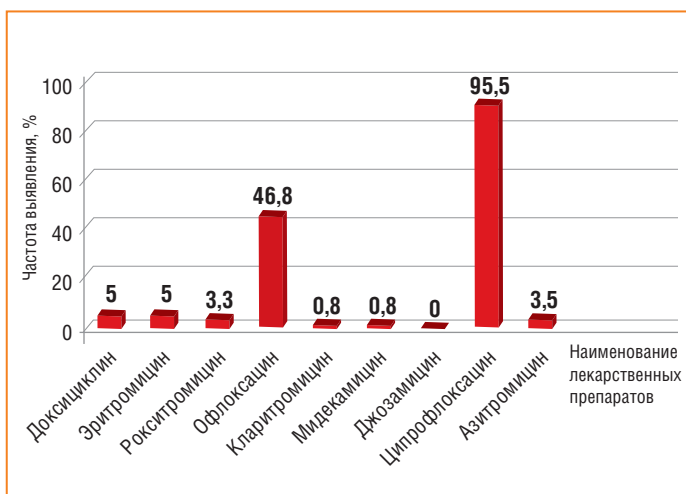


Рис. 3. Ретроспективный анализ фенотипической резистентности *Ureaplasma urealyticum/parvum*, выделенных у мужчин с воспалительными заболеваниями органов УГТ в период с 2006 по 2016 г.

и мидекамицина (0,8%). Уреоплазм, резистентных к джозамицину, не было выявлено за весь период наблюдения (2006–2016 гг.) Анализ спектров резистентности уреоплазм показал, что преобладали штаммы *Ureaplasma urealyticum/parvum*, содержащие детерминанты устойчивости к 1–2-м антибактериальным препаратам (более 20 комбинаций).

На протяжении всего периода мониторинга фенотипической резистентности уреоплазм наблюдается их высокая устойчивость к препаратам фторхинолонового ряда. С 2014 г. отмечается рост количества штаммов, резистентных к препаратам тетрациклинового ряда и макролидам.

В ходе работы показано, что клинические изоляты *Mycoplasma hominis*, обнаруженные у мужчин с воспалительными заболеваниями УГТ, выявлялись реже, чем уреоплазмы, и преимущественно были чувствительными к антибиотикам. При определении их резистентности устойчивые штаммы составили 10%. Анализ структуры резистентности к антибиотикам показал, что устойчивость микоплазм, как правило, наблюдалась к препаратам тетрациклинового ряда и макролидам. Преобладали формы микоплазм, устойчивые к 1–2-м антибактериальным препаратам. Спектры антибиотикорезистентности *Mycoplasma hominis* были менее разнообразными, чем *Ureaplasma urealyticum/parvum* (менее 10 комбинаций). Следует отметить, что в 2016 г. устойчивых штаммов микоплазм выявлено не было.

Обсуждение

Полученные результаты многолетнего мониторинга резистентности клинических изолятов *Ureaplasma urealyticum/parvum* к различным антибактериальным препаратам, выявившие высокий уровень их устойчивости, совпадают с данными, полученными в других исследованиях [10, 11]. Тенденция к увеличению частоты выявления антибиотикорезистентных форм *Ureaplasma urealyticum/parvum* объясняется широким распространением данного микроорганизма в общей популяции мужчин

и женщин, а также высоким уровнем генетического полиморфизма, характерного для всех представителей класса *Mollicutes* [3, 12]. Скачкообразные изменения, выявленные при многолетнем (2006–2016 гг.) мониторинге частоты встречаемости полирезистентных штаммов уреоплазм, связаны с ростом информированности специалистов ЛПУ об уровне эффективности различных препаратов и изменением протоколов ведения пациентов с воспалительными заболеваниями УГТ.

Высокий уровень устойчивости уреоплазм к препаратам фторхинолонового ряда на протяжении всего периода наблюдения обусловлен биологическими особенностями строения мембраны бактериальной клетки, способствующими активному эффлюксу антибиотика. Повсеместное использование ципрофлоксацина и офлоксацина в терапии воспалительных заболеваний органов УГТ приводит к накоплению большого количества резистентных штаммов *Ureaplasma urealyticum/parvum*. Полученные нами результаты согласуются с данными, опубликованными зарубежными исследователями, в которых показано, что 53–86% обнаруженных уреоплазм характеризуются резистентностью к фторхинолонам [13]. Однако ряд авторов отмечают более низкие показатели резистентности уреоплазм к фторхинолонам. Так, по данным В.В. Байтякова и соавт., частота выявления устойчивых штаммов *Ureaplasma urealyticum/parvum* у жителей Республики Мордовия к препаратам фторхинолонового ряда составила 26,1% [11]. Такие различия в показателях частоты выявления фторхинолон-резистентных штаммов уреоплазм, возможно, связаны с территориальными особенностями применяемых препаратов для лечения урогенитальных инфекций и выборкой пациентов, включенных в исследования.

На сегодняшний день препаратами выбора в терапии инфекций, ассоциированных с генитальными микоплазмами, являются тетрациклины и макролиды. Их широкое и не всегда обоснованное использование привело к появлению устойчивых форм уреоплазм и микоплазм. В ходе нашего исследования установлена высокая эффективность препаратов тетрациклинового ряда и макролидов в отношении штаммов *Ureaplasma urealyticum/parvum*, тогда как зарубежные исследователи приводят и другие данные. В частности, в Греции от 6 до 33% уреоплазм резистентны к макролидам, 4,5% — к тетрациклинам [14]. Китайские исследователи отмечают снижение показателей устойчивости к эритромицину с 63,9% в 2000 г. до 20% в 2006 г. [15]. Необходимо отметить, что данные о спектрах антибиотикорезистентности микоплазм, полученные в ходе наших исследований, согласуются с результатами отечественных и зарубежных авторов [11–14]. Высокий уровень чувствительности штаммов *Mycoplasma hominis* к антибиотикам, по-видимому, обусловлен биологическими свойствами микоплазм и особенностями проницаемости их клеточной мембраны. Многолетний анализ резистентности микоплазм свидетельствует о том, что все 7 препаратов могут быть использованы при лечении воспалительных заболеваний органов УГТ.

Изучение фенотипической резистентности и генетических механизмов формирования устойчивости открывают новые перспективы в разработке рациональной стратегии антибиотикотерапии заболеваний, обусловленных *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum/parvum*.

Выводы

1. Многолетний (2006–2016 гг.) мониторинг антибиотикорезистентности генитальных микоплазм, выделенных у мужчин с воспалительными заболеваниями органов урогенитального тракта, позволил выявить высокую частоту распространения антибиотикорезистентных форм. 83,2% *Ureaplasma urealyticum/parvum* и 10% *Mycoplasma hominis* оказались устойчивыми к действию одного и более антибактериальных препаратов.
2. Показано, что частота обнаружения полирезистентных штаммов уреоплазм варьировала в течение всего периода наблюдений. С 2015 г. наметилась тенденция к снижению данного показателя.
3. Установлено, что наименее эффективными антибактериальными препаратами в отношении изолятов *Ureaplasma urealyticum/parvum* оказались препараты фторхинолонового ряда (ципрофлоксацин и офлоксацин).
4. Выявлено, что спектры резистентности уреоплазм по сравнению с микоплазмами характеризовались большим разнообразием, определено более 20 комбинаций детерминант устойчивости.

Литература

1. Козлов Р.С. Проблема антимикробной резистентности является угрозой национальной безопасности // Фарматека. 2008. № 4. С.158. <https://lib.medvestnik.ru/articles/R-S-Kozlov-Problema-antimikrobnai-rezistentnosti-yavlyaetsya-ugrozoi-nacionalnoi-bezopasnosti.html> [Kozlov R.S. Problema antimikrobnaj rezistentnosti yavlyaetsya ugrozoi nacional'noj bezopasnosti // Farmateka. 2008. № 4. S.158. <https://lib.medvestnik.ru/articles/R-S-Kozlov-Problema-antimikrobnai-rezistentnosti-yavlyaetsya-ugrozoi-nacionalnoi-bezopasnosti.html> (in Russian)].
2. Летяева О.И. Вопросы антибактериальной терапии воспалительных заболеваний урогенитального тракта, ассоциированных с микоплазменной инфекцией, у женщин репродуктивного возраста // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2012. № 4. С.30–37 [Letyaeva O.I. Voprosy antibakterial'noj terapii vospalitel'nyh zabolevanij urogenital'nogo trakta, associirovannyh s mikoplazmennoj infekciej, u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta // Sovremennye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoj kosmetologii. 2012. № 4. S.30–37 (in Russian)].
3. Рахматулина М.Р., Кириченко С.В., Современные представления о генетической вариабельности генитальных микоплазм и их роли в развитии воспалительных заболеваний мочеполовой системы // Вестник дерматологии и венерологии. 2013. № 3. С.17–25 [Rahmatulina M.R., Kirichenko S.V., Sovremennye predstavleniya o geneticheskoj variabel'nosti genital'nyh mikoplazm i ih roli v razvitii vospalitel'nyh zabolevanij mocheполовой системы // Vestnik dermatologii i venerologii. 2013. № 3. S.17–25 (in Russian)].
4. Фофанова И.Ю., Прилепская И.Ю. Современные представления об урогенитальной микоплазменной инфекции // Гинекология. 2014. № 16 (2). С.4–8 [Fofanova I.Yu., Prilepskaya I.Yu. Sovremennye predstavleniya ob urogenital'noj mikoplazmennoj infekcii // Ginekologiya. 2014. № 16 (2). S.4–8 (in Russian)].
5. Janier M. et al. Male urethritis with and without discharge: a clinical and microbiological study // Sex Transm Dis. 1995. Vol. 22. P. 244–252.
6. Черешнев В.А. и др. Морфо-функциональные изменения сперматозоидов при урогенитальной инфекции // Вестник уральской медицинской академической науки. 2013. № 2. С.88–92 [Chereshnev V.A. i dr. Morfo-funkcional'nye izmeneniya spermatozoidov pri urogenital'noj infekcii // Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoj nauki. 2013. № 2. S.88–92 (in Russian)].
7. Anthony N.I., Detti L., Puscheck E.E., Yelian F.D. The prevalence of *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoea* infections, and the rubella status of patients undergoing an initial infertility evaluation // J Assist Reprod Genet. 2008 January. Vol. 25 (1). P.43–46.
8. Gdoura R., Kchaou W., Ammar-Keskes L. et al. Assessment of *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis*, and *Mycoplasma genitalium* in Semen and First Void Urine Specimens of Asymptomatic Male Partners of Infertile Couples // J. of Andrology. March/April 2008. Vol. 29 (2).
9. Lackey P. C., Ennis D. M., Cassell G. H. et al. The etiology of nongonococcal urethritis [abstract 238] // Clin Infect Dis. 1995. Vol. 21. P.759–759.
10. Херувимова Е.С., Артюхов В.Г., Резван С.Г. Изучение уровня чувствительности урогенитальных микоплазм к действию антибактериальных препаратов различной природы // Вестник ВГУ. Серия: Химия, Биология, Фармация. 2010. Vol. 2. P.15–119 [Heruvimova E.S., Artyuhov V.G., Rezvan S.G. Izuchenie urovnya chuvstvitel'nosti urogenital'nyh mikoplazm k dejstviyu antibakterial'nyh preparatov razlichnoj prirody // Vestnik VGU. Seriya: Himiya, Biologiya, Farmaciya. 2010. Vol. 2. P.15–119 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Функциональные результаты лазерной резекции почки

К.А. Фирсов¹, профессор М.Л. Стаханов¹, к.м.н. Ю.Ю. Горчак¹, к.м.н. Г.Б. Ишевский^{1,2},
Е.В. Аниканова²

¹ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

² Онкологический центр при НУЗ ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО РЖД, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: улучшение отдаленных функциональных результатов хирургического лечения больных раком почки I стадии.

Материал и методы: в исследование включено 103 пациента с раком почки I стадии. Традиционная резекция почки с остановкой внутриорганный кровотока выполнена 55 (53,4%) больным. Безышемическая резекция почки с применением высокоэнергетического лазерного излучения длиной волны 970 нм осуществлена 48 (46,6%) пациентам. Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, стороне поражения, среднему размеру опухоли и резецированным сегментам, а также по сопутствующим заболеваниям, снижающим функцию почек, $p > 0,05$. Почечную функцию оценивали до операции, на 7-е сутки, через 6, 12 и 36 мес. после операции с использованием вычисления расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) и классифицировали по модифицированной системе National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) classification. Также СКФ оценивали в зависимости от наличия/отсутствия сопутствующих заболеваний, снижающих функцию почек.

Результаты исследования: СКФ у пациентов с сопутствующими заболеваниями, снижающими функцию почек, через 6 и 36 мес. после операции достоверно была выше в исследуемой группе ($p=0,008$ и $p=0,0101$ соответственно) и составила $86,0 \pm 13,4$ мл/мин/1,73 м² (от 53 до 104) и $84,0 \pm 13,0$ мл/мин/1,73 м² (от 51 до 102) по сравнению с таковой в группе традиционной операции — $77,0 \pm 14,3$ мл/мин/1,73 м² (от 35 до 93) и $75,0 \pm 14,4$ мл/мин/1,73 м² (от 35 до 92). Хроническая болезнь почек III и IV стадии в отдаленном послеоперационном периоде (через 36 мес.) чаще развивалась у пациентов, перенесших традиционную резекцию почки (10,8%), чем у пациентов после лазерной операции по разработанной методике (4,2%).

Выводы: лазерная резекция почки улучшает отдаленные функциональные результаты лечения больных раком почки I стадии с сопутствующей патологией, отрицательно влияющей на функцию почек.

Ключевые слова: рак почки I стадии, лазерная резекция, лазерное излучение, ишемия паренхимы почки, скорость клубочковой фильтрации, хроническая болезнь почек.

Для цитирования: Фирсов К.А., Стаханов М.Л., Горчак Ю.Ю. Функциональные результаты лазерной резекции почки // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 2(1). С. 8–12.

ABSTRACT

Functional results of kidney laser resection

Firsov K.A.¹, Stakhanov M.L.¹, Gorchak Yu.Yu.¹, Ishevsky G.B.^{1,2}, Anikanov E.V.²

¹ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² Oncological Center of the Central Clinical Hospital No. 2 named after O.N. Semashko of the Russian Railways, Moscow

Aim: to improve the long-term functional results of surgical treatment of patients with stage I kidney cancer.

Patients and Methods: 103 patients with stage I kidney cancer were included in the study. Conventional laser kidney resection with arresting the intraorganic blood flow was performed in 55 (53.4%) patients. Nonischemic resection of the kidney with the use of high-energy laser radiation with 970 nm wavelength was performed in 48 (46.6%) patients. Patient groups were comparable in terms of sex, age, side of lesion, mean tumor size and resected segments, as well as concomitant diseases that reduced renal function, $p > 0.05$. The renal function was assessed before the surgery, on the 7th day, and in 6, 12, 36 months after the surgery using the estimated GFR CKD (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) and classified by the modified Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) classification. Also, GFR was assessed depending on the presence / absence of concomitant diseases affecting kidney function.

Results: in 6 and 36 months after the surgery patients of the study group with concomitant diseases affecting renal function had significantly higher GFR ($p=0.008$ and $p=0.0101$, respectively), it was 86.0 ± 13.4 ml/min/1.73 m² (53 to 104) and 84.0 ± 13.0 ml/min/1.73 m² (51 to 102), as compared to that in the traditional operation group — 77.0 ± 14.3 ml/min/1.73 m² (35 to 93) and 75.0 ± 14.4 ml/min/1.73 m² (35 to 92). Chronic kidney disease of stages III and IV in the long-term postoperative period (after 36 months) was more often found in patients after conventional kidney resection (10.8%) than in patients after laser surgery with the use of the developed technique (4.2%).

Conclusions: Laser kidney resection improves the long-term functional results of treatment of patients with stage I kidney cancer with concomitant pathology, which negatively affects kidney function.

Key words: *stage I kidney cancer, laser resection, laser radiation, kidney parenchymal ischemia, glomerular filtration rate, chronic kidney disease.*

For citation: *Firsov K.A., Stakhanov M.L., Gorchak Yu.Yu. et al. Functional results of kidney laser resection // RMJ. Medical Review. 2018. № 2(1). P. 8–12.*

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в мире регистрируется более 337 000 новых случаев рака почки [1]. В России в 2014 г. выявлено 22 234 больных злокачественными опухолями почек. Стандартизованный показатель заболеваемости населения России почечно-клеточной карциномой составил 9,7 на 100 тыс. населения [2].

В настоящий момент «золотым стандартом» лечения больных раком почки I стадии является резекция органа. В большинстве случаев резекцию выполняют с пережатием магистральных сосудов почки [3, 4]. Очевидно, что ишемизация паренхимы не проходит бесследно для столь интенсивно кровоснабжаемого органа. Ишемическое повреждение почки изучено в ряде фундаментальных исследований [5, 6].

Любая органосохраняющая операция, в т. ч. резекция, впоследствии сопровождается снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), т. к. удаляется часть функционирующих нефронов и имеет место потенциально необратимое ишемическое повреждение органа вследствие пережатия почечных сосудов. В ряде исследований продемонстрировано снижение глобальной СКФ на 5–10% после резекции с временным пережатием почечной ножки при наличии здоровой контралатеральной почки [7, 8].

Целый ряд авторов предположили и продемонстрировали улучшение долгосрочных показателей СКФ у пациентов, которым было проведено органосохраняющее лечение без ишемии органа, по сравнению с больными, которым производили остановку внутриорганный кровотока [8–10].

Профилактика ишемического повреждения почечной паренхимы, в т. ч. у больных с сопутствующей патологией, отрицательно влияющей на функцию органа, а также улучшение отдаленных функциональных результатов остается важной задачей органосохраняющей хирургии при раке почки I стадии.

Цель исследования: улучшить отдаленные функциональные результаты хирургического лечения пациентов с раком почки I стадии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 103 пациента с раком почки I стадии. Из 103 больных мужчин было 57 (55,3%), женщин — 46 (44,7%). Медиана возраста больных составила $59 \pm 8,9$ года (от 38 до 78 лет). Опухоль правой почки диагностирована у 49 пациентов (47,6%), левой — у 54 (52,4%). Всем больным проведено органосохраняющее лечение. Традиционная резекция почки с остановкой кровотока в резецируемом органе выполнена 55 (53,4%) больным. Резекция почки без пережатия сосудов почечной ножки и с применением высокоэнергетического лазерного излучения длиной волны 970 нм осуществлена 48 (46,6%) пациентам. В качестве источника лазерного излучения был использован отечественный полупроводниковый лазерный

аппарат. Резекция верхнего сегмента почки произведена 40 (38,8%) больным, среднего (переднего и заднего) — 31 (30,1%) больному, нижнего — 32 (31,1%) больным. Медиана диаметра опухоли составила $3,0 \pm 1,3$ см (от 1,2 до 7,0 см). В группе традиционной резекции почки медиана диаметра опухоли была 3,0 см, а в исследуемой группе — 2,9 см. Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, стороне поражения, среднему размеру опухоли и резецированным сегментам, $p > 0,05$.

Всем больным как на дооперационном этапе, так и в послеоперационном периоде выполняли весь комплекс необходимых обследований. При этом всегда определяли уровень креатинина для расчета СКФ. Почечную функцию оценивали, вычисляя расчетную СКФ по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) с использованием онлайн-калькулятора в электронном ресурсе NKF (National Kidney Foundation). СКФ определяли до операции, на 7-е сутки, через 6, 12 и 36 мес. после традиционной и лазерной резекции почки. Также СКФ оценивали в зависимости от наличия/отсутствия сопутствующих заболеваний, отрицательно влияющих на функцию почек (сахарный диабет, артериальная гипертензия и др.). Показатели СКФ классифицировали по модифицированной системе National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) classification.

Соматические заболевания, отрицательно влияющие на функцию почек, диагностированы у 32 (31,1%) и 29 (28,1%) пациентов в группах традиционной и лазерной резекции почки соответственно. Статистически достоверных различий по этому показателю не было, $p > 0,05$.

В обеих группах пациентов было ненормальное распределение согласно критерию типа Колмогорова — Смирнова. Сравнительный анализ непараметрических количественных признаков (СКФ) выполняли согласно критерию Манна — Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Медиана СКФ до резекции почки в обеих группах составила $88,0 \pm 14,5$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ (от 42 до 117). В обеих группах, повторим, было ненормальное распределение согласно критерию типа Колмогорова — Смирнова. По данным критерия Манна — Уитни различия показателя СКФ в сравниваемых группах статистически незначимы, $p = 0,5966$ (рис. 1). Подробные данные приведены в таблице 1.

$\text{СКФ} \geq 90$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ в обеих группах до операции выявлена у 46 (44,7%) пациентов. У 50 (48,5%) больных СКФ была в интервале от 60 до 89 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$. Лишь у 7 (6,8%) пациентов этот показатель был менее 60 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$. Хроническая болезнь почек (ХБП) III стадии (СКФ от 45 до 59) в группе традиционной резекции органа диагностирована у 4-х (7,2%) пациентов, а во второй группе — у 3-х (6,2%) пациентов. Достоверных различий в обеих группах не было, $p > 0,05$.

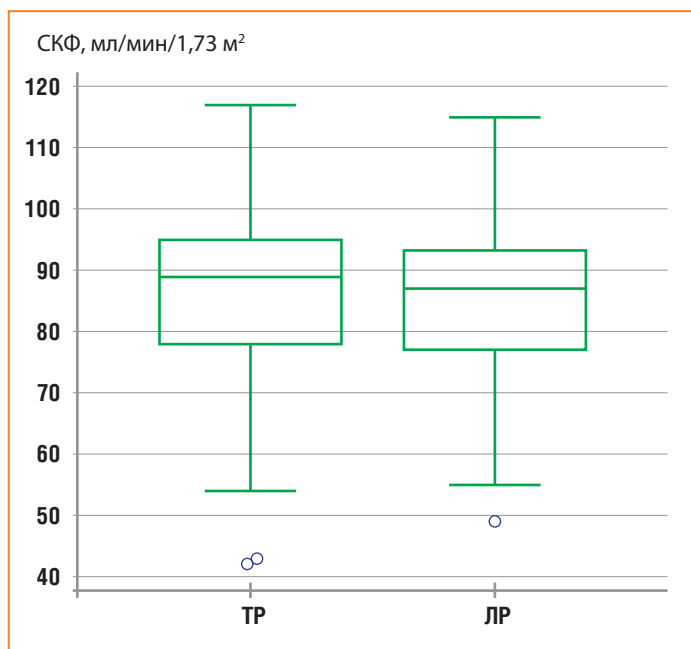


Рис. 1. СКФ до операции в группе традиционной (ТР) и лазерной резекции (ЛР) почки

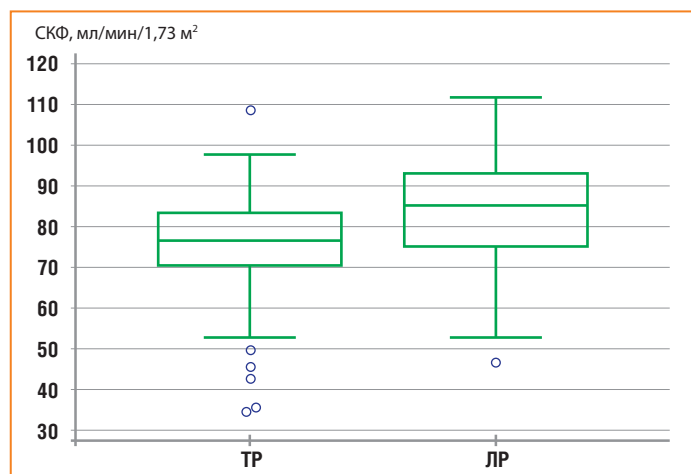


Рис. 2. СКФ через 6 мес. после традиционной (ТР) и лазерной резекции (ЛР) почки

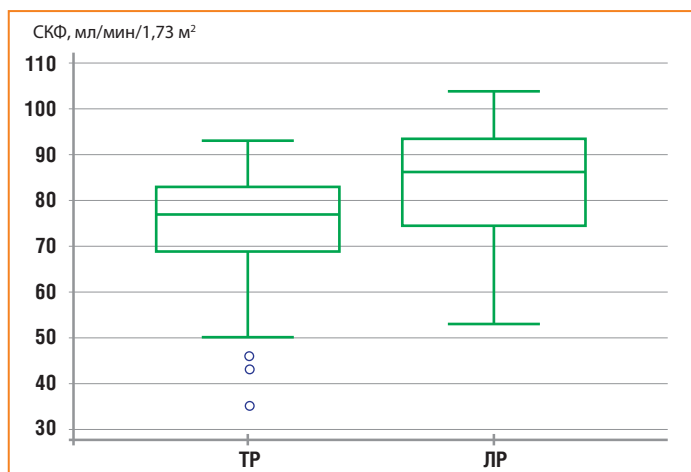


Рис. 3. СКФ через 6 мес. после традиционной (ТР) и лазерной резекции (ЛР) почки у больных с заболеваниями, отрицательно влияющими на функцию почек

Таблица 1. Показатель СКФ до операции, n=103

СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Количество больных		Традиционная резекция почки, n=55		Лазерная резекция почки, n=48	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
≥90	46	44,7	25	45,5	21	43,8
60-89	50	48,5	26	47,3	24	50,0
45-59	7	6,8	4	7,2	3	6,2

Таблица 2. Медиана СКФ до операции в зависимости от наличия или отсутствия заболевания, отрицательно влияющего на функцию почек, n=103

СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Хирургические вмешательства		P
	Традиционная резекция почки	Лазерная резекция почки	
Me±σ, наличие	86,5±14,1 (от 43 до 100)	85,0±13,5 (от 55 до 103)	0,9367
Me±σ, отсутствие	93,0±16,5 (от 42 до 117)	88,0±14,4 (от 49 до 115)	0,3898

При сравнении СКФ на дооперационном этапе в обеих группах в зависимости от наличия/отсутствия сопутствующего заболевания, отрицательно влияющего на функцию почечной паренхимы, статистически значимых различий не выявлено (табл. 2).

Далее оценивали СКФ на 7-е сутки после операции. После традиционной резекции почки медиана СКФ была 77,0±12,9 мл/мин/1,73 м² (от 38 до 100), а после лазерной операции — 80,0±13,9 мл/мин/1,73 м² (от 40 до 105). При этом снижение СКФ в первой группе составило 13,5% от исходных величин, а в исследуемой — 8,0%. Статистически значимых различий СКФ в группах не выявлено, p=0,1012.

У пациентов с сопутствующими заболеваниями, отрицательно влияющими на функцию почек, также было выявлено снижение СКФ на 7-е сутки. В группе традиционной резекции медиана СКФ была 76,0±13,0 мл/мин/1,73 м² (от 38 до 94), а в группе лазерной операции — 80,0±13,4 мл/мин/1,73 м² (от 40 до 102). Различия в группах были недостоверны, p=0,2217.

Через 6 мес. после операции медиана СКФ в обеих группах составила 80,0±14,9 мл/мин/1,73 м² (от 35 до 112). После традиционной операции СКФ была 77,0±14,7 мл/мин/1,73 м² (от 35 до 109), а после лазерной — 85,5±13,8 мл/мин/1,73 м² (от 47 до 112). Снижение медианы СКФ в группе традиционной резекции почки оставалось на уровне 13,5% от исходной величины, в исследуемой — 1,7%. Различия СКФ в сравниваемых группах были статистически значимы, p=0,0014 (рис. 2).

У пациентов с сопутствующими заболеваниями, отрицательно влияющими на функцию почек, через 6 мес. после традиционной резекции почки СКФ оставалась сниженной и составила 77,0±14,3 мл/мин/1,73 м² (от 35 до 93), в то время как у больных с соматической патологией в исследуемой группе отмечается практически полное восстановление СКФ до дооперационного уровня: 86,0 мл/мин/1,73 м²±13,4 (от 53 до 104). Различия в группах по СКФ были достоверны, p=0,008. В обеих группах па-

циентов, у которых не было сопутствующих заболеваний, отрицательно влияющих на функцию почечной паренхимы, статистически значимых различий в СКФ не выявлено, $p=0,063$ (рис. 3).

Медиана СКФ спустя 12 мес. после операции в обеих группах составила $85 \pm 15,1$ мл/мин/1,73 м² (от 33 до 112). В контрольной группе СКФ была $80 \pm 16,0$ мл/мин/1,73 м² (от 33 до 112), а в группе лазерной операции — $86 \pm 13,9$ мл/мин/1,73 м² (от 46 до 110). Различия СКФ в сравниваемых группах были статистически недостоверны, $p=0,135$.

Через 12 мес. у пациентов с соматической патологией, снижающей функцию почек, в группе традиционной резекции почки СКФ была $77,5 \pm 15,7$ мл/мин/1,73 м² (от 33 до 96), а в группе лазерной операции — $84,0 \pm 13,4$ мл/мин/1,73 м² (от 53 до 104). Различия в группах по СКФ были недостоверны, $p=0,1011$. В двух группах больных без заболеваний, отрицательно влияющих на функцию почечной паренхимы, статистически значимых различий в СКФ также не было, $p=0,631$.

Через 36 мес. после операции медиана СКФ в обеих группах составила $80,0 \pm 15,0$ мл/мин/1,73 м² (от 35 до 113). После традиционной резекции почки СКФ была $77,0 \pm 15,7$ мл/мин/1,73 м² (от 35 до 113), а после лазерной операции — $85,0 \pm 13,5$ мл/мин/1,73 м² (от 48 до 108). Различия СКФ в сравниваемых группах были статистически значимы, $p=0,0203$ (рис. 4).

Через 36 мес. после операции СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м² в обеих группах выявлена у 27 (26,2%) пациентов. У большинства больных (66%) после проведенного органосохраняющего лечения СКФ была в диапазоне от 60 до 90 мл/мин/1,73 м². ХБП III стадии в группе резекции почки по традиционной методике диагностирована у 2-х (3,6%) пациентов, в группе лазерной операции — также у 2-х (4,2%) пациентов. ХБП IV стадии (СКФ от 30 до 44 мл/мин/1,73 м²) в группе традиционной резекции почки развилась у 4-х (7,2%) больных. Аналогичный показатель во второй группе не был выявлен. Статистически значимых различий в обеих группах не было, $p>0,05$.

У пациентов с сопутствующими заболеваниями, отрицательно влияющими на функцию почек, через 36 мес. после традиционной резекции почки СКФ составила $75,0 \pm 14,4$ мл/мин/1,73 м² (от 35 до 92). В группе лазерной операции СКФ была $84,0 \pm 13,0$ мл/мин/1,73 м² (от 51 до 102). Различия в группах по СКФ были статистически значимы, $p=0,0101$ (рис. 5). В двух группах пациентов, у которых не было сопутствующих заболеваний, снижающих почечную функцию, статистически достоверных различий в СКФ не было, $p=0,4114$.

Подробные данные показателя СКФ через 36 мес. после операции представлены в таблицах 3 и 4.

Динамика СКФ до операции, в послеоперационном периоде на 7-е сутки, через 6, 12 и 36 мес. в группах традиционной и лазерной резекции почки представлена на рис. 6.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на первостепенную роль резекции почки в сохранении ее функции, любая органосохраняющая операция впоследствии сопровождается снижением СКФ, т. к. удаляется часть функционирующих нефронов и имеет место потенциально необратимое ишемическое по-

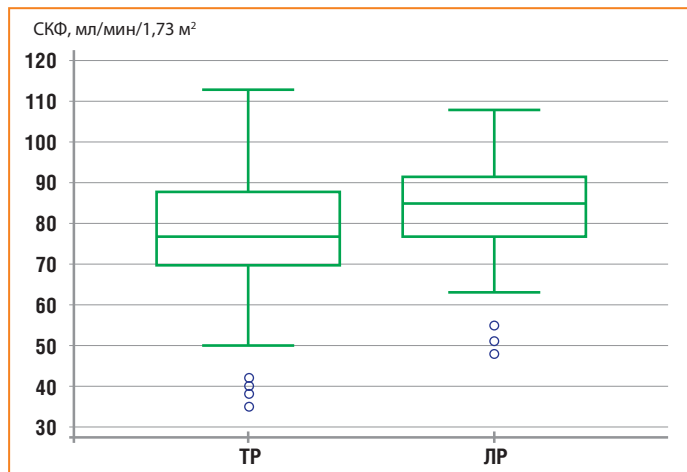


Рис. 4. СКФ через 36 мес. после традиционной (ТР) и лазерной резекции (ЛР) почки

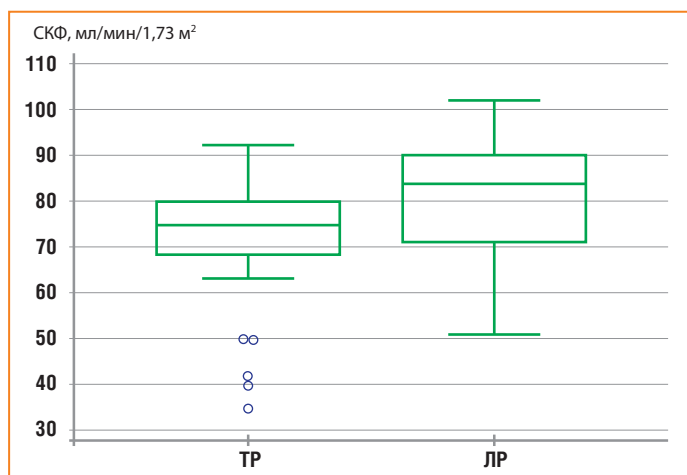


Рис. 5. СКФ через 36 мес. после традиционной (ТР) и лазерной резекции (ЛР) почки у больных с заболеваниями, отрицательно влияющими на функцию почек

вреждение органа. Глобальная СКФ после операции с временным пережатием магистральных сосудов почек (МСП) и при наличии здоровой контралатеральной почки снижается на 5–10% [7, 11].

В ряде исследований большинство пациентов, перенесших резекцию почки с холодной или ограниченной тепловой ишемией паренхимы, не имели повышенного риска ХБП. Следовательно, длительность ишемии может не являться основным предиктором ХБП. В результатах доступных исследований преобладают доказательства того,

Таблица 3. Показатель СКФ через 36 мес. после операции, $n=103$

СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Количество больных		Традиционная резекция почки, $n=55$		Лазерная резекция почки, $n=48$	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
≥ 90	27	26,2	11	20,0	16	33,3
60–89	68	66,0	38	69,2	30	62,5
45–59	4	3,9	2	3,6	2	4,2
30–44	4	3,9	4	7,2	0	0

Таблица 4. Медиана СКФ через 36 мес. после операции в зависимости от наличия или отсутствия заболевания, отрицательно влияющего на функцию почек, n=103

СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Хирургические вмешательства		P
	Традиционная резекция почки	Лазерная резекция почки	
Ме±σ, наличие	75,0±14,4 (от 35 до 92)	84,0±13,0 (от 51 до 102)	0,0101
Ме±σ, отсутствие	88,0±15,5 (от 38 до 113)	89,0±14,0 (от 48 до 108)	0,4114

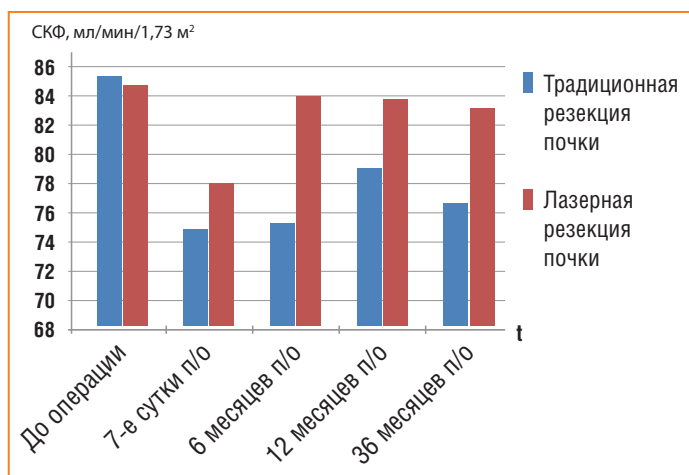


Рис. 6. Диаграмма изменения СКФ в дооперационном периоде и в различные сроки после операции в зависимости от вида хирургического вмешательства

что большинство нефронов способны восстанавливать свою дооперационную функцию после органосохраняющей операции с пережатыми МСП при недлительной (до 25 мин) тепловой ишемии органа, при отсутствии дополнительных факторов риска ХБП. Необратимые изменения нефронов наступают через 25–35 мин после начала тепловой ишемии почечной паренхимы, при холодовой — это время дольше [12–15].

Однако наиболее важным и доказанным фактором, влияющим на снижение СКФ, тяжесть ХБП и общую выживаемость вследствие резекции органа, является наличие сопутствующих заболеваний, снижающих функциональную способность почек (сахарный диабет, артериальная гипертензия и др.) [3, 16, 17].

Таким образом, улучшение отдаленных функциональных результатов в исследуемой группе соответствует результатам приведенных выше работ. Улучшение показателя СКФ в исследуемой группе связано с разработанной методикой лазерной операции: отсутствием пережатия МСП во время резекции и ушивания резецированной поверхно-

сти органа, а также с особенностями взаимодействия высокоэнергетического лазерного излучения длиной волны 970 нм. Выявленное улучшение СКФ через 6 и 36 мес. после резекции почки в нашем исследовании в группе лазерной резекции по сравнению с контрольной группой было за счет пациентов с сопутствующими заболеваниями, снижающими функцию почек.

Выводы

Разработанная методика лазерной резекции почки позволяет улучшить отдаленные функциональные результаты лечения больных раком почки I стадии с сопутствующей патологией, отрицательно влияющей на функцию почек.

Литература

- Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in [Electronic resource] // 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
- Каприн А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, 2017. 236 с. [Kaprin A.D. Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2016 godu. Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj. M.: MNI OI im. P.A. Gercena – filial FGBU NMIRC Minzdrava Rossii, 2017. 236 s. [in Russian]].
- Demirjian S., Lane B.R., Derweesh I.H. et al. Chronic kidney disease due to surgical removal of nephrons: relative rates of progression and survival // J. Urol. 2014. Vol. 192. P.1057–1063.
- Ljungberg B., Albiges L., Bensalah K. et al. Guidelines on Renal Cell Carcinoma B. Ljungberg // Eur. Ass. Urol. 2017. P.24–25.
- O'Connor, P.M. Renal oxygen delivery: matching delivery to metabolic demand // Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2006. Vol. 33. Is. 10. P.961–967.
- Simmons M.N., Schreiber M.J., Gill I.S. Surgical renal ischemia: a contemporary overview // J. Urol. 2008. Vol. 180. Is. 1. P.19–30.
- Mir M.C., Ercole C., Takagi T. et al. Decline in renal function after partial nephrectomy: etiology and prevention // J. Urol. 2015. Vol. 193. P.1889–1898.
- Smith G.L., Kenney P.A., Lee Y. et al. Non-clamped partial nephrectomy: techniques and surgical outcomes // BJU Int. 2010. Vol. 107. P.1054–1058.
- Kopp R.P., Mehrazin R., Palazzi K. et al. Factors affecting renal function after open partial nephrectomy – a comparison of clampless and clamped warm ischemic technique // Urology. 2012. Vol. 80. P.865–870.
- Thompson R.H., Lane B.R., Lohse C.M. et al. Comparison of warm ischemia versus no ischemia during partial nephrectomy on a solitary kidney // Eur. Urol. 2010. Vol. 58. P.331–336.
- Takagi T., Kondo H., Tachibana et al. A propensity score-matched comparison of surgical precision obtained by using volumetric analysis between robot-assisted laparoscopic and open partial nephrectomy for T1 renal cell carcinoma: a retrospective non-randomized observational study of initial outcomes // Int Urol Nephrol. 2016. Vol. 48. Is. 10. P.1585–1591.
- Mir M.C., Derweesh I., Porpiglia F. et al. Partial Nephrectomy Versus Radical Nephrectomy for Clinical T1b and T2 Renal Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Studies // Eur Urol. 2017. Vol. 71. Is. 4. P.606–617.
- Mir M.C., Takagi T., Campbell R.A. et al. Poorly functioning kidneys recover from ischemia after partial nephrectomy as well as strongly functioning kidneys // J. Urol. 2014. Vol. 192. P.665–670.
- Zhang Z., Ercole C.E., Remer E.M. et al. Analysis of atrophy after clamped partial nephrectomy and potential impact of ischemia // Urology. 2015. Vol. 85. P.1417–1422.
- Zhang Z., Zhao J., Velet L. et al. Functional recovery from extended warm ischemia associated with partial nephrectomy // Urology. 2015. Vol. 87. P.106–113.
- Lane B.R., Campbell S.C., Demirjian S. et al. Surgically induced chronic kidney disease may be associated with a lower risk of progression and mortality than medical chronic kidney disease // J. Urol. 2013. Vol. 189. P.1649–1655.
- Zabor E.C., Furberg H., Mashni J. et al. Factors Associated with Recovery of Renal Function following Radical Nephrectomy for Kidney Neoplasms // Clin J Am Soc Nephrol. 2016. Vol. 11. Is. 1. P.101–107.

Анализ факторов риска рецидива стриктуры мочеточника после эндоуретеротомии

Д.м.н. С.В. Попов^{1,2}, Д.Ю. Чернышева^{1,2}, к.м.н. И.Н. Орлов¹, д.м.н. О.Н. Скрябин^{1,2}

¹ СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки, Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО СПбГУ, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Стриктура мочеточника — это уменьшение просвета мочеточника различного генеза, характеризующееся явлениями функциональной обструкции верхних мочевыводящих путей. На сегодняшний день большинство авторов признают эффективность эндоскопического рассечения сужений мочеточников. Основным недостатком метода эндоуретеротомии для устранения непротяженных стриктур мочеточников является большой процент возникновения рецидивов заболевания после лечения.

Цель исследования: изучение факторов, влияющих на эффективность эндоуретеротомии в отдаленной перспективе.

Материал и методы: проведен проспективный анализ эндоскопического лечения 148 пациентов с непротяженными стриктурами мочеточников в период с 2007 по 2016 г. в СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки. Медиана возраста составила 48 (34, 60) лет. В течение 12 мес. после вмешательства были выявлены и проанализированы факторы, влияющие на отдаленный результат эндоуретеротомии. Все пациенты перенесли эндоскопическое рассечение сужения мочеточника.

Результаты исследования: общая эффективность эндоуретеротомии составила 75,0%. Выявлены факторы достоверно влияющие на возникновение рецидива стриктуры мочеточника: HbA1c > 7,5% на момент оперативного лечения (ОР=6,2; p<0,05), нефростомический дренаж (ОР=2,8; p<0,05), пиелонефрит в анамнезе (ОР=2,2; p<0,05), келоидные рубцы (ОР=2,9; p<0,05). Кроме того, отмечено, что лучевая природа стриктуры и рецидивирующий характер заболевания повышают риск неблагоприятного исхода эндоуретеротомии в 13 и 6,5 раза соответственно (p<0,05).

Заключение: проведенный анализ факторов риска рецидива стриктуры мочеточника и их дальнейшее изучение позволят улучшить оказание помощи пациентам с непротяженными стриктурами мочеточников и оптимизировать показания для эндоуретеротомии.

Ключевые слова: стриктура мочеточника, эндоуретеротомия, нефростомический дренаж, рецидив, факторы риска.

Для цитирования: Попов С.В., Чернышева Д.Ю., Орлов И.Н., Скрябин О.Н. Анализ факторов риска рецидива стриктуры мочеточника после эндоуретеротомии // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 2(1). С. 13–15.

ABSTRACT

Analysis of risk factors for relapse of ureteric strictures after endoureterotomy

Popov S.V.^{1,2}, Chernysheva D.Yu.^{1,2}, Orlov I.N.¹, Skryabin O.N.^{1,2}

¹ St. Luca's Clinic, Saint-Petersburg

² Saint-Petersburg State University

Stricture of the ureter is a decrease of ureteral opening of various genesis, characterized by functional obstruction of the upper urinary tract. To date, most authors recognize the effectiveness of endoscopic dissection of ureteric strictures. The main disadvantage of the endoureterotomy method for eliminating unextended ureteric strictures is a large percentage of relapses after treatment.

Aim: to study the factors affecting the long-term effectiveness of endoureterotomy

Patients and Methods: prospective analysis of endoscopic treatment of 148 patients with unextended ureteric strictures in the period from 2007 to 2016 in St. Luca's Clinic, Saint-Petersburg. The median age was 48 (34; 60) years. The factors affecting the long-term outcome of endoureterotomy were identified and analyzed, depending on the presence or absence of relapse of the disease within 12 months after intervention. All patients were operated on and underwent endoscopic dissection of ureteral strictures.

Results: the overall effectiveness of endoureterotomy was 75.0%. Factors significantly affecting the relapse of ureteric strictures were identified: HbA1c > 7.5% at the time of surgical treatment (RR = 6.2, p<0.05), nephrostomy tube (RR = 2.8, p<0.05), pyelonephritis in the anamnesis (RR = 2.2, p<0.05), keloid scars (RR = 2.9, p<0.05). In addition, the radiation-induced strictures or the recurrent nature of the disease increase the risk of an adverse outcome of endoureterotomy by 13 and 6.5 times, respectively (p<0.05).

Conclusion: the analysis of risk factors for relapse of ureteric strictures and their further study will improve the treatment strategy for patients with unextended ureteric strictures and optimize indications for endoureterotomy.

Key words: ureteric stricture, endoureterotomy, nephrostomy drainage, relapse, risk factors.

For citation: Popov S.V., Chernysheva D.Yu., Orlov I.N., Skryabin O.N. Analysis of risk factors for relapse of ureteric strictures after endoureterotomy // RMJ. Medical Review. 2018. № 2(1). P. 13–15.

ВВЕДЕНИЕ

Стриктура мочеточника — это уменьшение просвета мочеточника различного генеза, характеризующееся функциональной обструкцией верхних мочевыводящих путей. На сегодняшний день большинство авторов признают эффективность эндоскопического рассечения сужений мочеточников на уровне 78–89% [1, 2]. Основными преимуществами эндоуретеротомии являются меньшая инвазивность, более низкие летальность и длительность госпитализации, более быстрое восстановление пациента по сравнению с открытой или малоинвазивной пластикой мочеточника [3–6].

Многие исследования, посвященные изучению результатов эндоуретеротомии, детально освещают вопрос выбора вида энергии, используемой для рассечения суженного участка мочеточника, как наиболее важного предиктора эффективности вмешательства в отдаленной перспективе [4, 6, 7]. Некоторые авторы указывают, что характеристики сужения мочеточника также играют большую роль в оценке риска рецидива стриктуры. F. Richter et al. в своей работе указывают, что протяженность сужения мочеточника непосредственно взаимосвязана с повторным сужением мочеточника [6]. Однако как в отечественной, так и в зарубежной литературе имеется ограниченное количество данных о детальной оценке факторов, которые могут влиять на эффективность эндоуретеротомии.

Цель данной работы: изучение факторов, определяющих риск развития рецидива сужения мочеточника после эндоуретеротомии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В основу исследования положен проспективный анализ эндоскопического лечения 148 пациентов с непротяженными доброкачественными стриктурами мочеточников в период с 2007 по 2016 г. в СПб ГБУЗ Клиническая больница Святого Луки. Выборку составили 67 женщин (45,3%) и 81 мужчина (54,7%), медиана возраста которых составила 48 (34; 60) лет.

Всем пациентам было проведено инструментальное обследование: ультразвуковое исследование почек, внутривенная урография или компьютерная томография органов брюшного пространства с внутривенным контрастированием.

Наиболее часто сужение мочеточника связано с хроническими воспалительными заболеваниями верхних мочевыводящих путей (35,1%) и врачебными воздействиями (43,2%). Все пациенты были прооперированы и перенесли эндоскопическое рассечение сужения мочеточника.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех пациентов по данным инструментальных обследований отмечалось наличие гидронефроза различной степени по классификации постнатального гидронефроза Society of Fetal Ultrasound (2010). При анализе результатов лечения были выявлены факторы, влияющие на эффективность хирургического лечения в отдаленном периоде.

У пациентов с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) выше 7,5% на момент оперативного лечения риск рецидива стриктуры мочеточника оказался достоверно выше по сравнению с таковым у пациентов без сахарного диабета или с компенсированным сахарным диабетом ($p < 0,05$). Более чем у половины пациентов

Таблица 1. Факторы, влияющие на развитие рецидива стриктуры мочеточника

Прогностический фактор	ОР рецидива	p
Наличие нефростомического дренажа	2,8	<0,05
Пиелонефрит в анамнезе	2,2	<0,05
Келоидные рубцы в анамнезе	2,9	<0,05
HbA1c >7,5% на момент операции	6,2	<0,05
Лучевая этиология стриктуры	13,3	<0,05
Эндоуретеротомия в анамнезе	6,5	<0,05

ОР — относительный риск

(63,6%) с высоким уровнем гликированного гемоглобина на момент лечения возник рецидив заболевания в послеоперационном периоде.

Отягощенность анамнеза пациентов келоидными рубцами являлась фактором риска рецидивирования стриктур мочеточников. У пациентов, склонных к формированию гипертрофических рубцов, эндоскопическое устранение стриктуры мочеточника было неэффективным в 41,7% случаев, что достоверно больше, чем у пациентов без келоидных рубцов ($p < 0,05$).

Применение нефростомического дренажа — еще один фактор, способствующий развитию рецидива стриктуры мочеточника. У пациентов с нефизиологическим пассажем мочи риск неэффективности эндоуретеротомии повышался в 2,8 раза ($p < 0,05$) по сравнению с таковым у пациентов без нефростомического дренажа.

Остальные факторы риска развития рецидива стриктуры после эндоуретеротомии и величина относительного риска представлены в таблице 1.

Общая эффективность эндоуретеротомии, полученная нами, составила 75%, что в целом соотносится с оценкой эффективности методики зарубежными коллегами [1, 5, 7–10].

В нашем исследовании выявлены статистически значимые различия в эффективности эндоуретеротомии в зависимости от особенностей анамнеза пациента и характеристик сужения мочеточника. В исследовании впервые выявлено неблагоприятное влияние келоидных рубцов в анамнезе на результаты эндоуретеротомии. Данная взаимосвязь не изучалась ранее и не освещена в литературе. Вероятно, причина такой взаимосвязи заключается в общих патофизиологических механизмах формирования стриктуры мочеточника и гипертрофического рубца: в основе этих нозологий лежат неупорядоченный синтез коллагеновых волокон, преобладание коллагена над эластином, избыточный рост фибробластов с подавлением нормальной дифференцировки эпителиальных клеток [11]. Продолжение исследования данной зависимости является перспективной областью научного поиска, т. к. возможно лечебное воздействие на патогенез стриктуры, аналогичное при терапии келоидных рубцов.

Пациенты, перенесшие чрескожное дренирование полостной системы до операции, имели достоверно более плохие результаты конечного лечения. В российской и зарубежной литературе отсутствуют данные о влиянии нефростомического дренажа на результаты эндоуретеротомии. Логически эта зависимость обусловлена негативным влиянием сниженной почечной функции на результаты эндоуретеротомии [12–14]. Вероятно, нормальный пассаж мочи через зону рассечения мочеточника необходим для правильного формирования эпителия и сдерживания роста

фибробластов. Безусловно, полученные нами данные требуют проверки на большей выборке пациентов, и при подтверждении нашего предположения можно будет считать нецелесообразной установку нефростомического дренажа при невыраженной гидронефрозе в рамках принятой, часто негласно, «подготовки к оперативному лечению».

Результаты эндоскопического устранения постлучевых стриктур оказались самыми неудовлетворительными. Так, только 1 из 5 лучевых стриктур в исследовании была успешно эндоскопически рассечена, в то время как стриктуры другого генеза эффективно устранены не менее чем в 70% случаев. Постлучевые стриктуры рецидивировали в 13,3 раза чаще, чем стриктура любой другой природы ($OR=13,3$; $p<0,05$). Аналогичные результаты получены в работе F. Richter [6], хотя существуют и более ранние исследования, где эффективность эндоуретеротомии постлучевых стриктур составляла 66,7% [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндоскопическая коррекция непротяженных стриктур мочеточников обладает значительной эффективностью при меньшей инвазивности и затратности по сравнению с открытыми и лапароскопическими методиками пластики мочеточника.

Эффективность вмешательства зависит от природы заболевания мочеточника, отягощенности анамнеза пациента пилонефритом, келоидными рубцами, декомпенсированным сахарным диабетом, а также от применения нефростомического дренажа. Дальнейшее изучение факторов риска ре-

цидива стриктур мочеточников после эндоуретеротомии позволит оптимизировать показания к данному вмешательству и повысить эффективность метода в целом.

Литература

1. Corcoran A.T. et al. Management of Benign Ureteral Strictures in the Endoscopic Era // Journal of Endourology. 2009. №11 (23). С.1909–1912.
2. Goldfischer E.R., Gerber G.S. Endoscopic Management of Ureteral Strictures // The Journal of Urology. 1997. №3(157). P.770–775.
3. Fasihuddin Q. et al. Effectiveness of endoscopic and open surgical management in benign ureteral strictures // Journal of the Pakistan Medical Association. 2001. №10(51). P.351–353.
4. Kachrilas S. et al. Current status of minimally invasive endoscopic management of ureteric strictures // Therapeutic advances in urology. 2013. №6(5). P.354–365.
5. Meretyk S. et al. Endoureterotomy for treatment of ureteral strictures // The Journal of urology. 1992. №6(147). P.1502–1506.
6. Richter F. et al. Endourologic management of benign ureteral strictures with and without compromised vascular supply // Urology. 2000. №5(55). P.652–656.
7. Razdan S., Silberstein I.K., Bagley D.H. Ureteroscopy endoureterotomy // BJU International. 2005. №2(95). P.94–101.
8. Hibi H. et al. Long-term results of endoureterotomy using a holmium laser // International Journal of Urology. 2007. №9(14). P.872–874.
9. Lane B.R. et al. Novel endourologic applications for holmium laser // Urology. 2005. №5(65). P.991–993.
10. Lojanapiwat B., Soonthonpun S., Wudhikarn S. Endoscopic treatment of benign ureteral strictures // Asian journal of surgery. Asian Surgical Association. 2002. №2(25). P.130–133.
11. Tsourdi E. et al. Current aspects in the pathophysiology and treatment of chronic wounds in diabetes mellitus // BioMed research international. 2013. (2013). P.385.
12. Erdogru T. et al. Endoscopic Treatment of Ureteric Strictures: Acucise, Cold-Knife Endoureterotomy and Wall Stents as a Salvage Approach // Urologia Internationalis. 2005. №2(74). P.140–146.
13. Gnessin E. et al. Holmium Laser Endoureterotomy for Benign Ureteral Stricture: A Single Center Experience // The Journal of Urology. 2009. №6(182). P.2775–2779.
14. Lane B.R. et al. Long-term efficacy of holmium laser endoureterotomy for benign ureteral strictures // Urology. 2006. №5(67). P.894–897.
15. Schneider A.W. et al. The cold-knife technique for endourological management of stenoses in the upper urinary tract // The Journal of urology. 1991. №4(146). P.961–965.

Реклама



сайт для практикующих
врачей

www.RMJ.RU



Полные тексты статей по заболеваниям мочеполовой системы в разделе «Урология».

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы в разделе «Избранное» после регистрации в личном кабинете!

Двадцать лет применения препарата силденафил в урологии

Профессор Г.Г. Кривобородов, к.м.н. Е.И. Тур

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Эректильная дисфункция (ЭД) представляет собой мультифакторное заболевание, которое в значительной степени ухудшает качество жизни мужчин. Как правило, она связана с различными сопутствующими заболеваниями. Правильным подходом к лечению ЭД являются изменение образа жизни больного и лечение основных заболеваний, приведших к данной проблеме. Однако такой подход зачастую оказывается недостаточно эффективным, поэтому на помощь пациенту и его лечащему врачу приходит медикаментозная терапия ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа. Самым первым и основным лекарственным средством для лечения ЭД является препарат силденафил, который впервые появился на рынке в 1998 г. В данной работе представлен обзор литературы клинических исследований эффективности силденафила у различных категорий пациентов, страдающих ЭД и преждевременной эякуляцией. Необходимо отметить, что силденафил не только эффективен в лечении указанных заболеваний, но является безопасным препаратом, о чем говорит немалый объем накопленных клинических данных. Эти и другие обстоятельства позволяют силденафилу и по сей день сохранять за собой место лидера в качестве препарата выбора в лечении мужчин с нарушением сексуальной функции.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, эрекция, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, силденафил.

Для цитирования: Кривобородов Г.Г., Тур Е.И. Двадцать лет применения препарата силденафил в урологии // PMЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 2(1). С. 16–22.

ABSTRACT

Twenty years of the use of sildenafil in urology

Krivoborodov G.G., Tour E.I.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Erectile dysfunction (ED) - is a multifactorial disease that significantly affects the quality of men's life. As a rule, it is associated with various concomitant diseases. The correct approach to the treatment of ED is the changes in the patient's way of life and the treatment of the underlying diseases that led to this problem. However, such an approach is often not effective enough, therefore, pharmacotherapy with phosphodiesterase type 5 inhibitors comes to the aid of the patient and his treating doctor. The drug of the first choice for the treatment of ED is the drug sildenafil, which was first introduced on the market in 1998. This article reviews the literature of clinical trials on the effectiveness of sildenafil in various categories of patients suffering from ED and premature ejaculation. It should be noted, that sildenafil is not only effective in the treatment of these diseases, but it is also a safe drug, which is proved by the considerable amount of accumulated clinical data. These and other points make sildenafil the drug of choice in the treatment of men with a violation of sexual function.

Key words: erectile dysfunction, erection, phosphodiesterase type 5 inhibitors, sildenafil.

For citation: Krivoborodov G.G., Tour E.I. Twenty years of the use of sildenafil in urology // RMJ. Medical Review. 2018. № 2(1). P. 16–22.

Эректильная дисфункция (ЭД) — это неспособность мужчины достигать и поддерживать эрекцию, необходимую для совершения адекватного полового акта. Данная проблема является широко распространенной во всем мире. Так, ряд исследований, проведенных в Европе и Америке, показали, что в США от 20 до 30 млн мужчин страдают данным заболеванием [1, 2]. Исследование, проведенное в мужской популяции в Нидерландах в 2005 г., показало, что ежегодная выявляемость ЭД (на 1000 мужчин) составляет 19,2 человека [3]. Являясь мультифакторным заболеванием, ЭД глубоко затрагивает

не только физические и материальные аспекты здоровья мужчины, но и является мощнейшим источником психологической неудовлетворенности, а также важным фактором развития депрессии и проблем в семье [2, 4, 5]. Многие специалисты различного профиля и пациенты привыкли полагать, что ЭД — это всего лишь некий психологический аспект, негативно сказывающийся на качестве жизни. Однако такое утверждение несправедливо, учитывая тот факт, что, согласно данным Европейской ассоциации урологов (EAU), ЭД зачастую неразрывно связана с обменными, сердечно-сосудистыми, нейрогенными

заболеваниями и нередко является их важнейшим спутником [6, 7].

Эрекцию обуславливает способность трабекулярных гладкомышечных волокон к адекватному расслаблению, что увеличивает COMPLAENS кавернозных синусоидов, способствует их быстрому кровенаполнению и расширению. За счет увеличения объема синусоидов происходит сдавление дорзальных и эмиссарных вен, в результате чего отток крови из органа временно прекращается [8, 9]. При этом интракавернозное давление увеличивается вплоть до 100 мм рт. ст., что обеспечивает эрекцию, адекватную для начала и проведения полноценного полового акта. Функциональные возможности кавернозной ткани, как и большинства тканей и клеток организма, зависят от работы симпатической и парасимпатической нервной системы, а также от вазоактивных веществ, выделяемых эндотелием. Под действием визуальной, тактильной и прочих видов сексуальной стимуляции в терминалях симпатических нервных волокон и эндотелии кавернозных тел происходит выработка оксида азота. Оксид азота при помощи вторичных посредников — циклического аденозинмонофосфата (ц-АМФ) и, главным образом, циклического гуанилинмонофосфата (ц-ГМФ), ответственных за гладкомышечное расслабление, приводит к открытию калиевых и закрытию кальциевых мембранных каналов, а также утилизации ионов кальция в эндоплазматический ретикулум. Такое уменьшение концентрации ионов кальция в цитоплазме способствует релаксации гладкомышечных клеток синусоидов кавернозных тел, что и обеспечивает эрекцию [10–13]. В последующем ц-ГМФ катаболизируется специфическим веществом — фосфодиэстеразой 5-го типа (ФДЭ-5), это способствует восстановлению мышечного тонуса стенок кавернозных синусоидов и регрессии эрекции. Нарушение данного механизма на том или ином этапе может привести к ЭД.

В зависимости от вида такого нарушения выделяют три типа ЭД: психогенную, органическую (нейрогенную, гормональную, артериальную, кавернозную и индуцированную приемом различных препаратов) и смешанную, которая является самой распространенной [14].

Лечение

В основе всех форм ЭД лежит повреждение единого молекулярного механизма расслабления гладкомышечной клетки кавернозной ткани полового члена, как описано выше. По этой причине алгоритм терапевтических мероприятий, связанных с данным заболеванием, более или менее общий для разных групп пациентов и не является специфическим. Учитывая, что ЭД, как правило, связана с сопутствующими заболеваниями (эндокринными и метаболическими расстройствами (сахарный диабет), сердечно-сосудистыми заболеваниями и т. д.), первый этап лечения представляет собой достижение адекватного контроля над интеркуррентной патологией [15]. В основном ЭД успешно поддается симптоматической коррекции, однако она не устраняется полностью. Исключением могут являться лишь психогенная и посттравматическая формы у молодых пациентов, а также ЭД, обусловленная гормональными нарушениями (гипогонадизм, гиперпролактинемия и т. д.) [16, 17]. Это лишь ограниченный список заболеваний, приводящих к нарушению эрекции с ожидаемым благоприятным прогно-

зом. Большинство же больных, скорее всего, будут получать пожизненное неспецифическое лечение, независимо от типа заболевания. Результаты лечебной тактики зависят от эффективности, безопасности, стоимости выбранной методики, а также предпочтений и заинтересованности пациента [18]. Согласно данным EAU, лечение ЭД необходимо начинать с изменения образа жизни и устранения возможных органических и психогенных причин заболевания. В случае недостаточной или полной неэффективности этих мероприятий можно приступить к медикаментозному лечению. Препаратами выбора в данном случае являются ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ИФДЭ-5) (степень рекомендованности 1а, рекомендации EAU 2017 г.). Дело в том, что вещества этой группы препятствуют захвату и последующему расщеплению ц-ГМФ, того самого вещества, которое ответственно за кровенаполнение кавернозных тел и эрекцию как таковую. Таким образом, ИФДЭ-5 обеспечивают эректильную активность полового члена, которая возможна в данном случае лишь после сексуальной стимуляции, без которой, при недостаточной концентрации оксида азота в синаптических терминалях, запуск каскада реакций, обеспечивающих эрекцию, был бы невозможен [19].

Самым первым и основным ИФДЭ-5 на рынке лекарственных средств стал препарат силденафил (Виагра®). В 1998 г. он был одобрен к применению FDA (Food and drug administration), и с этих пор является препаратом выбора огромного количества мужчин, страдающих ЭД, во всем мире. На сегодняшний день в багаже научных знаний имеются данные более 67 клинических рандомизированных плацебо-контролируемых и постмаркетинговых исследований, посвященных эффективности и безопасности силденафила (Виагры) [20]. В нашем обзоре мы остановимся на самых основных из них. Так, одними из первых и самых важных работ являются два исследования, проведенных под руководством I. Goldstein в 1998 г. и формально объединенных в одно [21]. Первое исследование (первая часть исследовательской программы) представляло собой стандартное рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование, в которое вошли 532 человека, принимавших силденафил в различных дозировках — 25, 50, 100 мг или плацебо на протяжении 24 нед. Вторая часть программы включала 329 мужчин, которые также получали силденафил или плацебо, однако прием силденафила начинался с 50 мг, который на последующем визите мог быть уменьшен или увеличен на 50%, до достижения максимальной разовой дозы 100 мг. По истечении 12 нед. дизайн исследования менялся, становился открытым и продолжался еще 32 нед. Больные могли выйти из исследования в случае плохой переносимости препарата или его неэффективности. Результаты лечения оценивали на основании опросника IIEF (International Index of Erectile Function). Оказалось, что в группе с фиксированной дозой прием силденафила способствовал достоверному ($p < 0,001$) улучшению сексуальной функции по сравнению с базовой (группа вопросов, связанная с возможностью достижения и поддержания эрекции, необходимой для совершения полноценного полового акта). Так, больные принимавшие 25, 50 и 100 мг, отметили улучшение по категории «количество совершенных половых актов» (вопрос № 3 шкалы IIEF) на 60, 84 и 100% соответственно, тогда как пациенты из группы

плацебо отметили улучшение данного показателя лишь на 5%. Что касается вопроса о способности поддержания эрекции на протяжении всего полового акта (вопрос № 4 ПЕФ), то пациенты отмечали улучшение на 121, 133 и 130% при приеме 25, 50 и 100 мг соответственно. В исследовании с поэтапным повышением/понижением дозы больные отметили улучшение симптомов на 69%, тогда как в группе плацебо — лишь на 22% ($p < 0,001$). В группе с постепенным повышением/понижением дозы силденафила к концу исследования пациенты отметили улучшение по вопросу № 3 на 95%, а по вопросу № 4 — на 140%, в группе плацебо — лишь на 10% и 13% соответственно ($p < 0,001$). Что касается побочных эффектов, то основными из них были головная боль, покраснение лица и ощущение жара, диспепсия, ринит и зрительные нарушения (нарушение цветовосприятия). Максимально эти эффекты проявились на этапе постепенного повышения/понижения дозы силденафила и составили 30, 9, 8 и 4% соответственно. В группе плацебо эти показатели были гораздо ниже. Однако 92% пациентов, участвующих в открытом 32-недельном исследовании, изъявили желание пройти лечение до конца, т. е. для большинства больных данные нежелательные явления оказались переносимыми.

Согласуются с приведенными данными и результаты другого плацебо-контролируемого исследования, проведенного F. Montorsi et al. [22]. В 12-недельное исследование были включены 514 мужчин с ЭД различной этиологии — 32% имели органическую ЭД, 25% — психогенную и 43% — смешанную. Средний возраст пациентов составил 54 года. Все больные были рандомизированы и случайным образом разделены на 4 группы, в зависимости от дозы силденафила: 25, 50, 100 мг и плацебо. Эффективность лечения оценивалась, как и в предыдущей работе, в соответствии с данными опросника ПЕФ. Оказалось, что силденафил значительным образом способствовал улучшению указанных функций, при этом они были достоверно лучше в группах, принимавших более высокие дозы препарата. Значительное улучшение отмечалось по таким параметрам, как эректильная функция, оргазмическая функция, удовлетворенность от полового акта и общая сексуальная удовлетворенность ($p < 0,0001$). Таким образом, количество пациентов, отметивших, что силденафил способствует улучшению эрекции и качеству их половой жизни, составило 67–86% (в зависимости от дозы препарата), по сравнению с 24% принимавших плацебо ($p < 0,0001$). Количество имевших удачные попытки совершения полового акта из группы силденафила, было также достоверно выше, чем количество таковых из группы плацебо ($p < 0,0001$). Опрос сексуальных партнеров — участников исследования коррелировал с ответами, полученными от пациентов. Все участники отметили хорошую переносимость препарата.

Приведенные данные свидетельствуют, что силденафил не только эффективен в отношении различных форм ЭД и хорошо переносится, но он также сохраняет эффективность на протяжении нескольких часов после приема. Это подтверждает группа ученых во главе с I. Moncada [23], которые опубликовали результаты исследования с участием 40 пациентов с ЭД. Больные, принимавшие 100 мг силденафила, по условиям исследования должны были иметь половой акт через 1 час, а затем через 12 часов после приема препарата. В результате оказалось, что успешно

достигать и поддерживать эрекцию на протяжении всего полового акта смогли 97% мужчин через час после приема Виагры®, а через 12 часов эта способность сохранялась у 74% человек, что говорит о высокой эффективности препарата на протяжении полусуток. Благодаря хорошей переносимости силденафила исследование смогли полностью закончить 38 человек из 40.

Тема безопасности силденафила занимает отдельное место в обсуждении его как препарата выбора при ЭД. Силденафил (Виагра®) — это лекарственное средство с 20-летней историей присутствия на мировом рынке, и, возможно, исходя из данного обстоятельства, существует множество предрассудков и сомнений относительно его безопасности. Работа A. Morales et al. [24] демонстрирует хорошую переносимость силденафила, а большинство побочных эффектов, как правило, характеризуются как мягкие или умеренные и проходящие. Среди более чем 3700 мужчин, страдающих ЭД и длительно принимающих силденафил в дозе от 25 до 100 мг, 16% отмечали головную боль, 10% — покраснение лица и жар, 7% — диспепсию, 4% — заложенность носа и 3% — нарушения зрения (легкое и транзиторное изменение цветового восприятия или повышенную чувствительность к свету). Эти нежелательные явления в основном имели место у пациентов, получавших наиболее высокую дозу препарата — 100 мг, и были менее выраженными при применении 25 или 50 мг. Незначительные нарушения зрительного восприятия, вероятно, связаны с сочетанным ингибированием фермента фосфодиэстеразы 6-го типа в сетчатке. Однако ни одного хронического или серьезного эпизода нарушения зрения не отмечено. Примечательно, что побочные зрительные эффекты одинаково выражены и распространены у пациентов с сахарным диабетом и пациентов, не имеющих сахарного диабета [25]. Однако необходимо подчеркнуть, что мужчинам, имеющим нарушение сетчатки, перед назначением силденафила и других ИФДЭ-5 рекомендуется получить консультацию офтальмолога.

Нежелательные явления, связанные с сосудистой системой (заложенность носа, головная боль, покраснение кожных покровов и жар), также, как правило, мягкие и временные у большинства мужчин. Доля случаев серьезных кардиоваскулярных осложнений (острый коронарный синдром) составляет примерно 4,1 на 100 человек в год из числа пациентов, принимающих силденафил, и 5,7 на 100 мужчин в год, принимающих плацебо. Среднее число острых инфарктов миокарда составляло в среднем 1,7 и 1,4 на 100 человек в год, принимающих силденафил и плацебо соответственно [24]. Необходимо отметить тем не менее, что из большинства клинических исследований пациенты, принимающие нитраты (нитроглицерин), исключаются.

Ранее полагали, что сексуальная активность сама по себе делает значительный вклад в развитие острого инфаркта миокарда у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе. Однако это утверждение было опровергнуто ввиду того, что риск такого инфаркта составил лишь 0,9% от 856 мужчин, вошедших в исследование, проведенное J.E. Muller [26]. Таким образом, в общей популяции риск развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений, обусловленных сексуальной активностью, является еще более низким (один шанс на миллион здоровых мужчин). Согласно

Pfizer
VIAGRA



Наиболее
востребованная
дозировка¹

100 мг

Выгодная
стоимость за прием
Оригинального
Силденафила²



Препарат лидер
в категории
средств³

**1-я ЛИНИЯ
ТЕРАПИИ ЭД^{4,5}**



Решение для
«ПОСТОЯННЫХ»
пациентов с ЭД



Литература: 1. Продажи в упаковках иФДЭ-5 по дозировкам в России за 2016 год, по данным IMS, предоставляются по требованию. 2. Средняя цена упаковки за январь 2017 г. по данным IMS, в пересчете на одну таблетку. 3. Доля рынка в упаковках препаратов иФДЭ-5 в России за 2016 год, по данным IMS, предоставляется по требованию. 4. European Association of Urologists. Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile Dysfunction and Premature Ejaculation, available at: <http://uroweb.org/guideline/male-sexual-dysfunction/>. 5. American Urology Association. The Management of Erectile Dysfunction: An Update, available at: <http://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Erectile-Dysfunction.pdf>

Торговое название лекарственного средства: Виагра®. **Международное непатентованное название:** силденафил. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** силденафила цитрат (эквивалентно 25 мг, 50 мг или 100 мг силденафила). **Фармакологические свойства:** силденафил — мощный селективный ингибитор циклоуанозимонифосфата (ЦГМФ) — специфической фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ5). **Показания к применению:** лечение нарушений эрекции, характеризующихся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта. Силденафил эффективен только при сексуальной стимуляции. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к силденафилу или к любому другому компоненту препарата; применение у пациентов, получающих постоянно или сперывами донаторы оксида азота, органические нитраты или нитриты в любых формах, поскольку силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов; совместное применение ингибиторов ФДЭ5, включая силденафил, со стимуляторами гуанилатциклазы, такими как ризогигат, так как это может приводить к симптоматической гипотензии; совместный прием Виагры® с другими средствами лечения нарушений эрекции; переносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд-Пью); одновременный прием ритонавира, тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний (тяжелая сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, перенесенные в течение последних 6 месяцев инсульт или инфаркт миокарда, жизнеугрожающие аритмии, гипертония (АД > 170/100 мм рт.ст.) или артериальная гипотонзия (АД < 90/50 мм рт.ст.)), пациенты с синдромом развития неэргеритической передней шлицеской неропатии зрительного нерва (слепота зрения в одном глазу), наследственный пигментный ретинит, по зарегистрированному показанию препарат Виагра® не предназначен для применения у детей до 18 лет и у женщин. **С осторожностью:** аномалическая деформация полового члена (паносция, кавернозный фиброз или болезнь Лейдена), заболевания, предрасполагающие к развитию прилиеза (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз, тромбоцитоз); заболевания, сопровождающиеся кровотечениями: эссенциальная гипертензия и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; нарушения функции печени; тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин); пациенты с синдромом развития передней неэргеритической шлицеской неропатии зрительного нерва в анамнезе; одновременный прием блокаторов альфа-адренорецепторов. **Способ применения и дозы:** внутрь. Рекомендуемая доза для большинства взрослых пациентов составляет 50 мг примерно за 1 час до сексуальной активности. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг или снижена до 25 мг. Максимальная рекомендуемая доза составляет 100 мг. Максимальная рекомендуемая кратность применения — один раз в сутки. Нарушения функции почек: при тяжелой почечной недостаточности (КК < 30 мл/мин) — дозу силденафила следует снизить до 25 мг. Нарушения функции печени: поскольку выведение силденафила нарушается у пациентов с повреждением печени (в частности, при циррозе), дозу препарата Виагра® следует снизить до 25 мг. Совместное применение с ритонавиром не рекомендуется. В любом случае максимальная доза препарата Виагра® ни при каких обстоятельствах не должна превышать 25 мг, а кратность применения — 1 раз в 48 часов. При совместном применении с эритромицином, саквинавиром, кетоконазолом, итраконазолом начальная доза препарата Виагра® должна составлять 25 мг. **Побочное действие:** обычно побочные эффекты препарата Виагра® слабо или умеренно выражены и носят преходящий характер. В исследованиях с применением фиксированной дозы показано, что частота некоторых нежелательных явлений повышается с увеличением дозы. Наиболее частые побочные явления: головная боль, вазодилатация («прилив» крови к коже лица). Частые побочные явления: головокружение, изменение зрения (затуманенное зрение, изменение чувствительности к свету), изменение чувствительности к свету), хроматопсия (легкая и преходящая, главным образом изменение восприятия оттенков цвета), учащенное сердцебиение, ринит (заложенность носа), диспепсия. При использовании препарата Виагра® в дозах, превышающих рекомендуемые, нежелательные явления были сходными и отмечены выше, но обычно встречались чаще. **Особые указания:** сексуальная активность представляет определенный риск при наличии заболеваний сердца, поэтому перед началом любой терапии по поводу нарушений эрекции врачу следует направить пациента на обследование состояния сердечно-сосудистой системы.

Более подробную информацию см. в Инструкции (Инструкция по медицинскому применению препарата ВИАГРА® одобрена МЗ РФ № ПН15875/01)



ООО «Пфайзер»: Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С).
Тел.: +7 495 287-50-00. Факс: +7 495 287-53-00. www.pfizerprofi.ru

PP-VIA-RUS-0032 29.03.2017
реклама

данным Национального статистического центра здоровья и клинического кардиологического исследования Framingham, количество смертей среди пациентов, страдающих ЭД, и не принимающих ИФДЭ-5, составляет 170 на миллион человек в неделю. По этой причине очевидно, что силденафил безопасен для большинства мужчин вопреки распространенным заблуждениям. Тем не менее перед назначением силденафила, необходимо тщательное обследование сердечно-сосудистой системы и оценка ассоциированного с сердечно-сосудистыми заболеваниями риска. По просьбе медицинского сообщества Американская ассоциация здоровья разработала клинические рекомендации по применению силденафила [27]. Данное руководство предписывает пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями выполнение тредмилл-теста перед назначением силденафила, а также мониторинг артериального давления в первое время приема препарата.

Силденафил хорошо абсорбируется в кишечнике и достигает максимальной концентрации в период от 30 до 120 мин (в среднем через 60 мин) после приема. Препарат элиминируется главным образом через печень, время полувыведения из организма составляет в среднем 4 часа. Начальная рекомендованная доза препарата составляет 50 мг, ее необходимо принимать примерно за 1 час до предполагаемого полового акта. Для улучшения желаемого эффекта или снижения количества нежелательных явлений доза может быть увеличена до 100 мг или уменьшена до 25 мг соответственно. Учитывая это обстоятельство, производитель силденафила (Виагры) компания Pfizer® выпускает препарат в дозировках 25, 50 и 100 мг, а количество таблеток в упаковке варьирует от 1 до 8, что может быть удобно с практической и экономической точек зрения. Необходимо отметить также, что силденафил (Виагра®) может сочетаться с приемом спиртных напитков, однако компания-производитель рекомендует избегать употребления высоких доз алкоголя для достижения максимально возможного положительного эффекта препарата.

В настоящее время весьма актуален вопрос восстановления эрекции у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию (РПЭ) по поводу рака предстательной железы. Необходимо отметить высокое значение медикаментозной терапии у этой группы пациентов ввиду того, что с изобретением препаратов группы ИФДЭ-5 у них появился шанс на сохранение достаточного послеоперационного качества жизни. Это утверждение справедливо, несмотря на то, что пациенты, перенесшие РПЭ, и пациенты, принимающие ИФДЭ-5, имеют одинаково скромные результаты в лечении ЭД. Дело в том, что на протяжении долгих лет до внедрения силденафила (Виагры) единственным выходом для таких пациентов оставалось хирургическое лечение, которое, помимо высокой стоимости, связано с немалым количеством осложнений как медицинских, так и технических. Вот почему препараты ИФДЭ-5 считаются методом выбора в лечении ЭД у мужчин после нервосберегающей РПЭ (НС-РПЭ), и лишь в случае их недостаточной эффективности необходимо прибегнуть к другим методам лечения [28, 29]. Благодаря ряду клинических исследований удалось определить основные параметры, влияющие на успех терапевтических мероприятий у больных с ЭД, развившейся в результате НС-РПЭ — это прежде всего возраст и качество не-

восбережения, выполненного во время операции [28–30].

Анализ работ, проведенный F. Montorsi et al. в период с 1998 по 2004 г. [31], продемонстрировал более высокую эффективность силденафила у пациентов после НС-РПЭ, чем у пациентов после РПЭ без нервосбережения. Авторы с высокой статистической достоверностью установили, что у первых силденафил эффективен в 35–75% случаев, тогда как у вторых — в 0–15% случаев (OR=12,1; 95% CI 5,5–26,6). Причем для сохранения эрекции в послеоперационном периоде не важно, выполнена ли пациенту двусторонняя или односторонняя нервосберегающая техника. Авторы отметили, что при односторонней технике эффективность силденафила (Виагры) составляла в разных исследованиях от 10 до 80%, тогда как при двусторонней — от 46 до 72% (OR=2,21; 95% CI 0,75–6,54). Исследователи пришли к заключению, что силденафил способствует достижению и поддержанию эффективной эрекции примерно у 1/3 больных, перенесших РПЭ. Однако для этого достаточно иметь хотя бы один сохраненный нервный пучок. Врачу необходимо мотивировать пациента и объяснить ему важность быть готовым к возможной длительной реабилитации эректильной функции при помощи титрования дозы силденафила вплоть до 100 мг.

Еще одной важной работой, с нашей точки зрения, является исследование, проведенное в США в 2004 г. [32]. Ученые утверждают концепцию раннего использования силденафила в послеоперационном периоде. Полагают, что такой подход справедлив в отношении профилактики кавернозного фиброза, который обычно сопровождает больных, перенесших РПЭ, и, следовательно, ухудшает прогноз в отношении реабилитации эректильной функции. В исследование включили 40 пациентов, которым в день удаления уретрального катетера после РПЭ назначали 50 мг (первая группа) или 100 мг (вторая группа) силденафила. Перед операцией всем больным была выполнена биопсия кавернозных тел, через 6 мес. после начала приема силденафила процедуру повторяли. В группе принимавших 100 мг было отмечено достоверное увеличение содержания гладкомышечных волокон кавернозной ткани. У пациентов, получавших 50 мг препарата, разницы в количестве гладкомышечных волокон до и после операции не обнаружили, т. е. состояние кавернозной ткани после проведенного лечения осталось неизменным и не подверглось развитию кавернозного фиброза, а при дозе 100 мг даже улучшалось. Таким образом, назначение силденафила в раннем послеоперационном периоде не только способствует клиническому восстановлению эрекции после РПЭ, но и предотвращает кавернозный фиброз, другими словами, обеспечивает неизменность ткани полового члена, ответственной за эректильную функцию.

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, проведенное в 2008 г. [33], включало пациентов, перенесших РПЭ с двусторонним нервосбережением и имевших нормальную эрекцию до операции. Через 4 нед. после НС-РПЭ больные были случайным образом разделены на 3 группы, в зависимости от принимаемой дозы силденафила: 50 мг, 100 мг и плацебо. Препарат предлагалось принимать один раз в неделю на протяжении 36 нед., после чего следовал 8-недельный «чистый» период без терапии, направленной на восстановление эрекции. В результате оказалось,

что суммарно 27% пациентов из обеих групп отмечали появление спонтанных эрекций, тогда как в группе плацебо таковые имели место лишь у 4% участников ($p=0,0156$). Таким образом, авторы работы заключают, что длительное рутинное применение силденафила у больных с двусторонней НС-РПЭ способствует восстановлению спонтанных эрекций в послеоперационном периоде.

Другое исследование, проведенное D.J. Kim et al., и опубликованное в 2016 г. [34], напротив, установило отсутствие преимущества рутинного длительного применения силденафила по сравнению с употреблением препарата по требованию у больных с ЭД после НС-РПЭ.

Необходимо отметить что силденафил эффективен и у непростой категории пациентов с нейрогенной ЭД. Это подтверждается рядом исследований. Так, в работе D. Ohl [35] изложены данные масштабного плацебо-контролируемого исследования с участием 248 мужчин со спинальной травмой и ЭД. В исследование вошли пациенты как с неполным, так и с полным повреждением спинного мозга, диагностированным минимум за 6 мес. до включения в исследование. Стартовая доза препарата составляла 50 мг и затем могла быть заменена на 25 или 100 мг. Длительность приема препарата составила 6 нед., за которыми следовал 2-недельный «чистый» период, после чего больные вновь приступали к 6-недельному приему препарата или плацебо. По окончании работы авторы отметили статистически достоверное улучшение всех параметров сексуальной жизни, согласно опроснику IIEF, у больных, принимавших силденафил, в отличие от принимавших плацебо, включая пациентов с полным повреждением спинного мозга ($p<0,01$). Количество успешных половых актов, произошедших через 1 час после приема силденафила, составило 53%, тогда как после приема плацебо — лишь 12% ($p<0,001$). 96% больных отдали предпочтение лечению силденафилом, изъявив желание продолжить лечение после окончания исследования, и лишь 4% высказались за прием плацебо ($p<0,001$). Авторы работы, таким образом, отметили высокую эффективность и хорошую переносимость силденафила у мужчин с ЭД вследствие полного и неполного повреждения спинного мозга (частота и выраженность побочных эффектов у них не отличались от таковых у «ординарных» пациентов с ЭД).

Другая важная, на наш взгляд, работа, G. Lombardi et al. [36], интересна тем, что авторам, помимо пациентов со спинальной травмой, удалось собрать данные о больных с другими неврологическими заболеваниями, такими как болезнь Паркинсона, рассеянный склероз и др. Проведя подробный анализ литературы, относящейся к применению всех видов ИФДЭ-5 у такой категории больных, ученые установили, что лишь силденафил имеет достаточную доказательную базу в отношении эффективного применения у пациентов с болезнью Паркинсона ($p<0,01$ и $p<0,05$ — в разных исследованиях). И лишь силденафил эффективен у пациентов с ЭД, развившейся вследствие менингиомиелоцеле. Таким образом, препарат силденафил является эффективным и безопасным у больных с нейрогенной ЭД, обусловленной различными неврологическими заболеваниями (сравнение с плацебо).

Еще одной важной точкой приложения силденафила (Виагры) является преждевременная эякуляция. Имеющиеся на сегодняшний день данные говорят о широ-

ком вовлечении биологических и психогенных факторов (тревожность, повышенная возбудимость полового члена, дисфункция 5-НТ серотониновых рецепторов) в этиологии заболевания [37]. Преждевременная эякуляция почти всегда негативно влияет на качество сексуальной жизни, снижает уверенность в себе и ухудшает взаимоотношения с партнершей, а также может стать причиной ментальных расстройств, тревоги, ложного чувства стыда и депрессии [38, 39]. Одним из немногих эффективных средств лечения преждевременной эякуляции на сегодняшний день являются препараты — ингибиторы обратного захвата серотонина. Однако с целью достижения максимального удовлетворения от половой жизни в настоящее время ведется активный поиск других методов лечения. Так, в рекомендациях EAU 2017 г. предлагается использовать ИФДЭ-5 как в сочетании с антидепрессантами, так и в качестве монотерапии. Необходимо отметить, что, как и при ЭД, так и при преждевременной эякуляции силденафил является препаратом с наибольшим багажом клинических данных в сравнении с другими лекарственными средствами той же группы. Так, например, исследование, проведенное A. Salonia et al. [40], посвящено сравнению комбинированного применения силденафил + пароксетин и монотерапии пароксетином. В исследование вошли 80 человек, которые были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 40 человек, принимавшие пароксетин 10 мг рутинно сроком 21 день, а затем 20 мг пароксетина по требованию за 3–4 часа до предполагаемого полового акта на протяжении 6 мес. Во второй группе 40 пациентов также вначале лечения получали рутинно 10 мг пароксетина, а затем по требованию — 20 мг пароксетина и 50 мг силденафила в течение полугода. В результате оказалось, что больные первой группы отмечали удлинение интравагинального латентного времени эякуляции с $0,33\pm 0,04$ мин до $4,2\pm 0,03$ мин ($p<0,01$), тогда как у больных второй группы отмечено увеличение данного показателя с $0,35\pm 0,03$ мин до $5,3\pm 0,02$ мин ($p<0,01$). При сравнении конечных результатов в обеих группах оказалось, что удлинение интравагинального латентного времени эякуляции у пациентов, принимающих пароксетин и силденафил, было статистически достоверно выше, чем у тех, кто принимал лишь монотерапию ($p<0,05$). Согласно шкале IIEF, средний показатель удовлетворенности половыми актами у больных первой группы увеличился с 9 до 11 баллов, но статистически недостоверно. У больных второй группы до лечения и после лечения он составил 9 и 14 баллов соответственно, разница статистически достоверна ($p<0,05$). Пациенты второй группы также отмечали большее количество половых актов в неделю по сравнению с участниками первой группы. Оба вида лечения оказались относительно безопасными. Все побочные эффекты носили мягкий и умеренный характер и были временными. Таким образом, комбинированная терапия пароксетином и силденафилом способна улучшить результаты лечения пациентов с преждевременной эякуляцией, не приводя к ухудшению переносимости такой терапии, и превосходит по эффективности монотерапию ингибитором обратного захвата серотонина.

В завершение необходимо отметить, что силденафил (Виагра®) является экономически выгодным препаратом по сравнению с другими методами лечения.

Об этом говорят данные систематического обзора литературы, опубликованного в 2013 г. A.L. Martin et al. [41]. В своей работе исследователи провели системную оценку исследований, опубликованных в базах данных MEDLINE и EMBASE на английском языке в период с 2001 по 2011 г. Авторы оценивали следующие параметры: стоимость вида лечения, соотношение цены и качества, стоимость лечения заболевания, стоимость лечения осложнений, связанная с заболеванием и лечением потеря работы, желание пациента платить за лечение и покупку препаратов и др. Оказалось, что силденафил (Виагра®) суммарно имеет самую выгодную стоимость по сравнению с другими ИФДЭ-5 (тадалафил, варденафил, аванафил) и предпочитается пациентами. Авторам исследования удалось установить, что среди групп пациентов с ЭД вследствие сахарного диабета, артериальной гипертензии и спинальной травмы силденафил считается наиболее экономически оправданным по сравнению с другими видами лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, оценивая данные литературы, можно сделать вывод, что силденафил (Виагра®) является высокоэффективным и безопасным препаратом для пациентов с различными видами ЭД и различными сопутствующими заболеваниями (сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, рассеянным склерозом, спинальной травмой) и после РПЭ. Спустя 20 лет после появления силденафил (Виагра®) остается методом выбора в лечении эректильной дисфункции, сохраняет и восстанавливает качество жизни мужчин. ▲

Идея написания статьи принадлежит компании «Пфайзер». Автор при подготовке статьи не получал финансовой и редакторской поддержки от компании «Пфайзер». В статье выражена позиция автора, которая может отличаться от позиции компании «Пфайзер».

Литература

- Benet A.E., Melman A. The epidemiology of erectile dysfunction // Urol Clin North Am. 1995. Vol. 22. P. 699–709.
- Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou D.G. et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study // J Urol. 1994. Vol. 151. P.54–61.
- Schouten B.W. et al. Incidence rates of erectile dysfunction in the Dutch general population. Effects of definition, clinical relevance and duration of follow-up in the Krimpen Study // Int J Impot Res. 2005. Vol. 17. P.58.
- Fisher W.A. et al. Erectile dysfunction (ED) is a shared sexual concern of couples I: couple conceptions of ED // J Sex Med. 2009. Vol. 6. P.2746.
- Salonia A. et al. Is erectile dysfunction a reliable proxy of general male health status? The case for the International Index of Erectile Function-Erectile Function domain // J Sex Med. 2012. Vol. 9. P.2708.
- Dong J.Y. et al. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies // J Am Coll Cardiol. 2011. Vol. 58. P.1378.
- Gupta B.P. et al. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis // Arch Intern Med. 2011. Vol. 171. P.1797.
- Fournier G.R. Jr, Juenemann K.P., Lue T.F., Tanagho E.A. Mechanisms of venous occlusion during canine penile erection: an anatomic demonstration // J Urol. 1987. Vol. 137. P.163–167.
- Banya Y., Ushiki T., Takagane H. et al. Two circulatory routes within the human corpus cavernosum penis: a scanning electron microscopic study of corrosion casts // J Urol. 1989. Vol. 142. P.879–883.
- Burnett A.L. Role of nitric oxide in the physiology of erection // Biol Reprod. 1995. Vol. 52. P.485–489.
- Burnett A.L. Nitric oxide in the penis: physiology and pathology // J Urol. 1997. Vol. 157. P.320–324.
- Ignarro L.J., Lippton H., Edwards J.C. et al. Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitrites, nitroprusside and nitric oxide: evidence for the involvement of S-nitrosothiols as active intermediates // J Pharmacol Exp Ther. 1981. Vol. 218. P.739–749.
- Lugnier C., Komars N. Modulation of vascular cyclic nucleotide phosphodiesterases by cyclic GMP: role in vasodilatation // Eur Heart J. 1993. Vol. 14(suppl. 1). P.141–148.
- Gratzke C., et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction // J Sex Med. 2010. Vol. 7. P.445.
- Hatzimouratidis K. et al. Pharmacotherapy for Erectile Dysfunction: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015) // J Sex Med. 2016. Vol. 13. P.465.
- Isidori A.M. et al. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment—a systematic review // Eur Urol. 2014. Vol. 65. P.99.
- Maggi M., et al. Hormonal causes of male sexual dysfunctions and their management (hyperprolactinemia, thyroid disorders, GH disorders, and DHEA) // J Sex Med. 2013. Vol. 10. P.661.
- Montorsi F. et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men // J Sex Med. 2010. Vol. 7. P.3572.
- Boolell M., Allen M.J., Ballard S.A. et al. Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor or the treatment of penile erectile dysfunction // Int J Impot Res. 1996. Vol. 8. P.47–52.
- Giuliano F. et al. Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the postmarketing safety database // Int J Clin Pract. 2010. Vol. 64. P.240.
- Goldstein I. et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group // N Engl J Med. 1998. Vol. 338. P.1397.
- Montorsi F., Mc Dermott T.E.D., Morgan R. et al. Efficacy and safety of fixed-dose oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction of various etiologies // Urology. 1999. Vol. 53(5). P.1011–1018.
- Moncada I. et al. Efficacy of sildenafil citrate at 12 hours after dosing: re-exploring the therapeutic window // Eur Urol. 2004. Vol. 46. P.357.
- Morales A., Gingell C., Collins M. et al. Clinical safety of oral sildenafil citrate (VIAGRA) in the treatment of erectile dysfunction // Int J Impot Res. 1998. Vol. 10. P.69–73.
- Price D.E., Gingell J.C., Gepi-Attee S. et al. Sildenafil: study of a novel oral treatment for erectile dysfunction in diabetic men // Diabet Med. 1998. Vol. 15. P.821–825.
- Muller J.E., Mittleman A., Maclure M. et al. Triggering myocardial infarction by sexual activity: low absolute risk and prevention by regular physical exertion // JAMA. 1996. Vol. 275. P.1405–1409.
- Cheitlin M.D., Hutter A.M. Jr, Brindis R.G. et al. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease // Circulation. 1999. Vol. 99. P.168–177.
- Salonia A. et al. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions part 2: recovery and preservation of erectile function, sexual desire, and orgasmic function // Eur Urol. 2012. Vol. 62. P.273.
- Salonia A. et al. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions. Part 1: choosing the right patient at the right time for the right surgery // Eur Urol. 2012. Vol. 62. P.261.
- Ficarra V. et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy // Eur Urol. 2012. Vol. 62. P.418.
- Montorsi F. et al. Efficacy of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction following radical prostatectomy: a systematic review of clinical data // J Sex Med. 2005. Vol. 2. P.658.
- Schwartz E.J. et al. Sildenafil preserves intracorporeal smooth muscle after radical retropubic prostatectomy // J Urol. 2004. Vol. 171. P.771.
- Padma-Nathan H. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of postoperative nightly sildenafil citrate for the prevention of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy // Int J Impot Res. 2008. Vol. 20. P.479.
- Kim D.J. et al. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of on-Demand vs. nightly sildenafil citrate as assessed by Rigiscan and the international index of erectile function // Andrology. 2016. Vol. 4. P.27.
- Ohl D.A., Carlsson M., Stecher V.J., Rippon G.A. Efficacy and Safety of Sildenafil in Men With Sexual Dysfunction and Spinal Cord Injury // Sex Med Rev. 2017. Vol. 5(4). P.521–528.
- Lombardi G., Nelli F., Celso M. et al. Treating erectile dysfunction and central neurological diseases with oral phosphodiesterase type 5 inhibitors. Review of the literature // J Sex Med. 2012. Vol. 9(4). P.970–985.
- McMahon C.G. et al. Disorders of orgasm and ejaculation in men // J Sex Med. 2004. Vol. 1. P.58.
- Rowland D. et al. Self-reported premature ejaculation and aspects of sexual functioning and satisfaction // J Sex Med. 2004. Vol. 1. P.225.
- Symonds T. et al. How does premature ejaculation impact a man's life? // J Sex Marital Ther. 2003. Vol. 29. P.361.
- Salonia A. et al. A prospective study comparing paroxetine alone versus paroxetine plus sildenafil in patients with premature ejaculation // J Urol. 2002. Vol. 168. P.2486.
- Martin A.L., Huclin R., Wilson D. A systematic review assessing the economic impact of sildenafil citrate (Viagra) in the treatment of erectile dysfunction // J Sex Med. 2013. Vol. 10(5). P.1389–1400.

Методы лечения преждевременной эякуляции

Д.м.н. Ю.Л. Демидко, профессор В.А. Григорян, профессор Г.Е. Крупинов,
к.м.н. Н.Д. Новичков, к.м.н. А.М. Байдувалиев, В.А.Терещенко

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский
Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Преждевременная эякуляция (ПЭ) — распространенное расстройство половой функции. Диагноз ПЭ основывается на времени наступления семяизвержения, способности контролировать его и эмоциональном влиянии на пациента. Физиология семяизвержения является основанием для диагностики и лечения ПЭ, эти вопросы подробно рассматриваются в статье. Методом выбора лечения ПЭ в настоящее время является фармакотерапия. Применяются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), и в первую очередь дапоксетин. Большое количество данных свидетельствует об эффективности и безопасности препарата. Дапоксетин показал хорошую переносимость и отсутствие серьезных побочных эффектов. На сегодняшний день Примаксетин® — единственный в РФ доступный официальный лекарственный препарат, содержащий дапоксетин. Наряду с СИОЗС в качестве альтернативы назначают трамадол или препараты для местной анестезии. При жалобах на ПЭ с сопутствующей эректильной дисфункцией находят применение ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа. Особое место в лечении ПЭ занимают поведенческие стратегии, применяемые чаще всего в комбинации с лекарственной терапией.

Ключевые слова: преждевременная эякуляция, преждевременное семяизвержение, серотонин, СИОЗС, дапоксетин, Примаксетин.

Для цитирования: Демидко Ю.Л., Григорян В.А., Крупинов Г.Е. и др. Методы лечения преждевременной эякуляции // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 2(1). С. 23–25.

ABSTRACT

Methods of premature ejaculation treatment

Demidko Yu.L., Grigoryan V.A., Krupinov G.E., Novichkov N.D., Bayduvaliev A.M., Tereshchenko V.A.

Sechenov State Medical University, Moscow

Premature ejaculation (PE) is a common sexual disorder. The diagnosis of PE is based on the time of onset of ejaculation, the ability to control it and the emotional impact on the patient. The article describes in detail the issues of the diagnosis and treatment of PE based on the physiology of ejaculation. Currently, the method of choice for treating PE is pharmacotherapy. For this purpose, the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are used, and first of all dapoxetine. A large amount of data indicates the effectiveness and safety of the drug. Dapoxetine has a good tolerability and no serious side effects. To date, Primaxetine® is the only available dapoxetine containing drug registered in Russia. Along with SSRIs, tramadol or preparations for topical anesthesia are prescribed. In case of combining PE with concomitant erectile dysfunction, inhibitors of phosphodiesterase type 5 are used. Behavioral strategies play an important role in the treatment of PE, they are often used in combination with the drug therapy.

Key words: premature ejaculation, rapid ejaculation, serotonin, SSRI, dapoxetine, Primaxetine.

For citation: Demidko Yu.L., Grigoryan V.A., Krupinov G.E. et al. Methods of premature ejaculation treatment // RMJ. Medical Review. 2018. № 2(1). P. 23–25.

Преждевременная эякуляция (ПЭ) — распространенное расстройство половой функции. Следует отметить, что пациент не всегда точно описывает свои жалобы, это стало поводом к постоянному совершенствованию самого определения данного патологического состояния. Неточные определения ПЭ препятствуют правильному выявлению ее распространенности.

Согласно Европейским клиническим рекомендациям по урологии 2017 г., ПЭ отвечает следующим критериям:

- наступает до пенетрации или приблизительно через 1 мин (при первичном ПЭ);
- клинически значимое уменьшение продолжительности полового акта до 3 мин и менее (при приобретенной ПЭ);
- невозможность контроля семяизвержения;

– психологический дискомфорт ввиду имеющегося эякуляторного нарушения и межличностные конфликты в паре.

Диагноз ПЭ основывается на времени наступления семяизвержения, способности контролировать его и эмоциональном влиянии на пациента. Прежде всего, ПЭ оказывает отрицательное влияние на качество жизни пациента, его самооценку и взаимоотношения в паре [1, 2]. Следует помнить, что возраст не является фактором риска развития ПЭ [3].

В целом подходы к лечению должны быть основаны на выявлении патогенетических механизмов данного феномена.

Эрекция, эякуляция, эякуляция и оргазм имеют разные механизмы. За исключением ночных поллюций, эмис-

сия и эякуляция происходят только при стимуляции половых органов. Эмиссия и эякуляция представляют кульминацию мужского полового акта. По мере того как во время коитуса возбуждение чувствительных волокон возрастает, наступает активация симпатических эфферентных нервов нижних грудных и верхних поясничных сегментов. Афферентные волокна, возбуждение которых приводит к эмиссии, проходят в составе срамного и тазового нервов к крестцовым отделам спинного мозга и в составе симпатических нервов — к тораколумбальным отделам [4].

Активация симпатических нейронов приводит к сокращению придатка яичка, семявыносящего протока, семенных пузырьков и простаты; в результате семенная жидкость выбрасывается в задние отделы мочеиспускательного канала. Рефлекторное возбуждение симпатических волокон вызывает сокращение внутреннего сфинктера мочевого пузыря, что препятствует забрасыванию семенной жидкости в мочевой пузырь.

Наполнение спермой проксимального отдела уретры приводит к возбуждению афферентных волокон полового нерва, который активирует рефлекторный центр в крестцовом отделе спинного мозга, что вызывает ритмичные сокращения седалищно-пещеристых и луковично-пещеристых мышц, расположенных в основании полового члена. Именно этот процесс ведет к ритмичному выталкиванию спермы из мочеиспускательного канала [5].

Ритмичные сокращения луковично-губчатой мышцы проталкивают сперму через самую узкую часть мочеиспускательного канала, сдавленную набухшими пещеристыми телами и губчатым телом. Наконец, эякулят в количестве 2–5 мл выбрасывается наружу. Эякуляцию обеспечивают двигательные волокна в составе полового нерва, вызывающие сокращения луковично-губчатой мышцы.

Эякуляция опосредована спинальным нервным центром, под стимулирующим или ингибирующим влиянием из головного мозга и периферических центров.

Таким образом, семяизвержение — это произвольный процесс. Для его осуществления необходимо взаимодействие соматической и вегетативной нервной системы.

Диагностика

Представления о физиологии семяизвержения лежат в основе диагностики и лечения ПЭ. Прежде всего следует уточнить, когда появилась ПЭ, с начала половой жизни или возникла позднее. Важно выяснить условия возникновения ПЭ, чтобы понять, какая форма ПЭ имеет место — ситуационная или постоянная. Важно выяснить особенности реализации интимного контакта.

Последствия преждевременного семяизвержения — важная составляющая диагноза. Снижение самооценки, ухудшение взаимоотношений пары чаще всего мотивируют пациента обратиться за помощью.

Необходимо установить, применяются ли наркотики и нет ли наркотической зависимости. Нередко ПЭ развивается у пациентов как реакция на трудность в достижении эрекции [6, 7]. При этом следует объяснить пациенту, что потеря эрекции после эякуляции естественна. Общими факторами риска ПЭ считаются время до наступления эякуляции, ощущение контроля над эякуляцией, негативная эмоциональная реакция, негативные отношения в паре.

Объективного показателя — времени интравагинальной задержки (ВИВЗ) — недостаточно для установления

диагноза, поскольку данный показатель значимо не различается у мужчин с жалобами и отсутствием таковых [8, 9]. Как было указано выше, для установления диагноза необходимо выявить не только снижение субъективного контроля, но и негативные последствия как для самого пациента, так и для пары в целом. Хотя ВИВЗ — это объективный показатель оценки ПЭ, но удовлетворенность половым актом и беспокойство для пациента и пары в целом не отражают данного показателя. ВИВЗ сильнее связано с чувством контроля над эякуляцией, чем с самостоятельно измеренным временем до семяизвержения [10].

Различать ПЭ и ее отсутствие помогает опросник *Premature ejaculation diagnostic tool (PEDT)*. Он позволяет оценить степень контроля, частоту, уровень стимуляции, негативные последствия у пациента и пары [11]. С помощью опросника *Arabic index of premature ejaculation* оценивают уровень желаний, степень эрекции, удовлетворенности, тревожности и депрессии. В целом принцип построения этих опросников основан на ключевых моментах диагноза ПЭ.

Отмечена низкая корреляция между данными PEDT и состоянием, которое описывает пациент. Объективное обследование пациента с жалобами на ПЭ, помимо специфических вопросов, включает уточнение состояния сердечно-сосудистой, эндокринной, нервной систем.

Специалист должен принимать во внимание факторы, влияющие на продолжительность фазы возбуждения: возраст, новая или прежняя сексуальная партнерша у пациента, особенности обстановки, частота сексуальных контактов за последнее время [12].

Лечение

Методом выбора лечения ПЭ в настоящее время является фармакотерапия [12]. Применяются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), и в первую очередь дапоксетин — препарат короткого действия, который можно принимать по требованию.

Наряду с СИОЗС в качестве альтернативы назначают трамадол или препараты для местной анестезии. У пациентов с жалобами на ПЭ с сопутствующей эректильной дисфункцией находят применение ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа [12]. Особое место в лечении ПЭ занимают поведенческие стратегии, применяемые чаще всего в комбинации с лекарственной терапией [13].

Целью поведенческих методик является развитие навыков интимного контакта, увеличение времени до наступления эякуляции, повышение уверенности и уменьшение тревоги [13]. Поведенческие стратегии подразделяются на психотерапевтические и непосредственно физические методы, которые включают технику «стоп-старт», «сжатие» и упражнения для мышц тазового дна [14]. Эффективность методов поведенческой терапии составляет 50–60%, эффект непродолжителен [12]. Поведенческие методики довольно часто применяют в комбинации с медикаментозной терапией.

СИОЗС уменьшают перемещение серотонина из синаптической щели в центральные и периферические серотонинергических нейронах. В результате концентрация серотонина повышается и происходит увеличение стимуляции постсинаптических 5-НТ_{2С}-рецепторов [15]. Препараты этой группы могут применяться ежедневно или по требованию.

Замедляющее действие серотонина на эякуляцию, вероятно, обусловлено спинальной или супраспинальной акти-

вацией 5-НТ1В и 5-НТ2С-рецепторов, в то время как стимуляция 5-НТ1А-рецепторов вызывает эякуляцию [12].

СИОЗС применяют для лечения эмоциональных расстройств, но также есть опыт применения препаратов для задержки эякуляции, и поэтому раньше их применяли при ПЭ в качестве безрецептурных препаратов. Как и при депрессии, для достижения эффекта при ПЭ препараты группы СИОЗС назначают в течение 1–2-х недель.

Продолжительный прием СИОЗС вызывает длительное повышение концентрации серотонина в синаптической щели, тем самым десенсибилизируя 5-НТ1А и 5-НТ1В-рецепторы [12]. Но стоит помнить о том, что с накопительным эффектом СИОЗС растет риск развития нежелательных реакций, вплоть до суицидальных проявлений. Долгое время врачи назначали СИОЗС пролонгированного действия пациентам, страдающим ПЭ, на свой страх и риск.

Ситуация изменилась с появлением препарата дапоксетин, который был разработан специально для лечения ПЭ. В молекулу был добавлен нафтильный компонент, за счет чего достигается быстрое время реабсорбции и экскреции препарата. Именно эти фармакокинетические свойства отличают дапоксетин от других СИОЗС.

На сегодняшний день отечественным урологам доступен единственный препарат дапоксетина — Примаксетин®, который входит в список Б и назначается пациентам, страдающим ПЭ. Фармакологические свойства препарата подтверждены исследованием биоэквивалентности. Согласно накопленному клиническому опыту, лечение препаратом следует начинать с дозировки 30 мг, однако при отсутствии должной положительной динамики врач имеет возможность скорректировать дозировку препарата до 60 мг. В настоящее время дапоксетин представляет собой единственный препарат, который оптимально подходит для лечения ПЭ.

Большое количество данных свидетельствует об эффективности и безопасности препарата [16]. ВИБЗ эякуляции на фоне приема дапоксетина значимо увеличивается по сравнению с исходным [13, 16]. Дапоксетин показал хорошую переносимость и отсутствие серьезных побочных эффектов. Большинство побочных эффектов на фоне лечения препаратом имеет дозозависимый характер.

Быстрое всасывание дапоксетина может привести к резкому повышению внеклеточной концентрации 5-НТ после приема, достаточному для преодоления компенсаторных механизмов саморегуляции.

Противопоказания к дапоксетину включают гиперчувствительность, выраженные заболевания сердца, одновременный прием ингибиторов моноаминоксидазы и СИОЗС, прием тиоридазина, нарушение функции печени и почек. Выявить эти противопоказания необходимо при установлении диагноза и уточнении анамнеза.

До появления дапоксетина ежедневный прием СИОЗС считался методом выбора при ПЭ. Широко применяемые СИОЗС обладают схожим фармакологическим механизмом действия, однако их эффект основан на накопительных свойствах препаратов, что значительно повышает риск побочных явлений. В ряде исследований показана эффективность ежедневного приема СИОЗС при ПЭ [12].

Еще один метод лечения ПЭ — применение местных анестетиков. Десенсибилизирующие препараты местного применения снижают чувствительность головки полового члена и увеличивают время до эякуляции, не ухудшая ощущения при эякуляции. Несмотря на доказанное увеличение ВИБЗ при при-

менении местных анестетиков, эффект носит быстротечный характер. Кремы и мази с анальгезирующим эффектом неудобны в применении и алергогенны. Именно за счет данных свойств метод не получил широкого распространения.

Трамадол — анальгетик центрального действия, который сочетает активацию опиоидных рецепторов и ингибирование захвата серотонина и норадреналина. Трамадол обладает активностью в отношении опиатных рецепторов, но также проявляет антагонизм к транспортерам норадреналина и 5-НТ. Продемонстрирована эффективность и безопасность двух доз трамадола 62 и 89 мг в виде орально диспергируемых таблеток для лечения ПЭ [12].

С учетом данных о нейрофармакологии эякуляции и механизме действия трамадола удлинение времени до эякуляции можно объяснить комбинированной стимуляцией мю-опиатных рецепторов в ЦНС и повышением доступности 5-НТ в головном мозге.

Таким образом, построение клинического диагноза у пациента с жалобами на ПЭ включает время до наступления эякуляции, степень контроля пациента над эякуляцией, наличие тревожности и депрессии, а также отсутствие анатомических аномалий. Это основные составляющие постановки диагноза. Учитываются начало и продолжительность жалоб. Анамнез и физикальное обследование позволяют выбрать метод лечения ПЭ с учетом противопоказаний и возможных побочных эффектов.

Следует помнить, что в настоящее время препаратом выбора для лечения ПЭ является дапоксетин. Этот препарат применяют по требованию 1 р./сут за 1–3 часа до предполагаемого коитуса. Примаксетин® доступен в дозировке 30 мг и входит в список Б. Назначение дапоксетина пациентам, страдающим ПЭ, полностью соответствует клиническим рекомендациям Европейского общества урологов. Методы поведенческой терапии и местные лекарственные средства позволяют повысить эффективность лечения ПЭ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, современные подходы к лечению ПЭ базируются на представлении о структуре и функции серотониновых рецепторов. Применение СИОЗС позволяет достичь клинической эффективности. Распределение серотониновых рецепторов, реализующих различные физиологические функции, объясняет не только замедление эякуляции, но и побочные эффекты. Продолжительность применения ингибиторов селективного захвата серотонина повышает риск развития побочных эффектов, что требует контроля приема и своевременной отмены препаратов. Фармакокинетика дапоксетина позволяет значительно уменьшить частоту неблагоприятных побочных эффектов, достичь улучшения состояния пациента с преждевременной эякуляцией и принимать препарат по требованию.

Литература

- Burri A., Giuliano F., McMahon C., Porst H. Female partner's perception of premature ejaculation and its impact on relationship breakups, relationship quality, and sexual satisfaction // J Sex Med. 2014 Sep. Vol. 11(9). P.2243–2255.
- Rowland D., Perelman M., Althof S. et al. Self-reported premature ejaculation and aspects of sexual functioning and satisfaction // J Sex Med. 2004 Sep. Vol. 1(2). P.225–232.
- Porst H., Montorsi F., Rosen R.C. et al. The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) survey: prevalence, comorbidities, and professional help-seeking // Eur Urol. 2007 Mar. Vol. 51(3). P.816–823.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Опыт лечения идиопатической формы мужского бесплодия за последние пять лет (обзор литературы)

К.м.н. Д.Г. Почерников

ФГБОУ ВО ИВГМА Минздрава России, Иваново

РЕЗЮМЕ

Во всех клинических рекомендациях последних лет для лечения идиопатического бесплодия рекомендовано использование L-карнитина и антиоксидантных комплексов, направленных на снижение оксидативного стресса, вызванного активными формами кислорода. Но для обеспечения фертильности спермы необходимы и другие компоненты, такие как L-карнозин, L-аргинин, глицирризиновая кислота и Коэнзим Q10, а также витамины E и A, микроэлементы цинк и селен, которые защищают не только от активных форм кислорода, но и от активных форм азота и других токсинов. Согласно научным исследованиям, опубликованным за последние пять лет в русскоязычной литературе, самый полный антиоксидантный состав имеет препарат АндроДоз, использование которого у большинства пациентов улучшает основные количественные и качественные показатели эякулята, снижает уровень антиспермальных антител, уменьшает выраженность оксидативного стресса эякулята и снижает процент сперматозоидов с фрагментацией ДНК. АндроДоз рекомендуется как препарат выбора при мужском идиопатическом бесплодии не только для лечения и подготовки к программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), но и в целях прегравидарной подготовки.

Ключевые слова: мужское идиопатическое бесплодие, спермограмма, антиоксиданты, АндроДоз, прегравидарная подготовка.

Для цитирования: Почерников Д.Г. Опыт лечения идиопатической формы мужского бесплодия за последние пять лет (обзор литературы) // PMJ. Медицинское обозрение. 2018. № 2(1). С. 26–29.

ABSTRACT

Experience of the treatment of the idiopathic form of male infertility for the last five years (literature review)

Pochernikov D.G.

Ivanovo State Medical Academy

In all clinical practice guidelines for the treatment of idiopathic infertility published in recent years, it is recommended to use L-carnitine and antioxidant complexes, to reduce oxidative stress caused by reactive oxygen species. But to ensure fertility of sperm, other components are also necessary, such as L-carnosine, L-arginine, glycyrrhizinic acid and Coenzyme Q10, as well as vitamins E and A, and trace elements such as zinc and selenium, which protect not only from reactive oxygen species, but also from the active forms of nitrogen, and other harmful toxins. According to the studies, published for the last five years in the Russian-language literature, AndroDoz is considered the most complete antioxidant drug, the use of which improves the basic quantitative and qualitative indicators of ejaculate in most patients, reduces the level of antisperm antibodies, decreases the intensity of oxidative stress of the ejaculate and reduces the percentage of spermatozoa with defragmentation of DNA. AndroDoz is recommended as a drug of choice for the men with idiopathic infertility, not only for the treatment and preparation for the program of in vitro fertilization, but also for pregravid preparation of the patients.

Key words: male idiopathic infertility, spermogram, antioxidants, AndroDoz, pregravid preparation.

For citation: Pochernikov D.G. Experience of the treatment of the idiopathic form of male infertility for the last five years (literature review) // RMJ. Medical Review. 2018. № 2(1). P. 26–29.

В настоящее время в России и в Европе от 15 до 25% супружеских пар сталкиваются с проблемой вынужденного бесплодия. Несмотря на интенсивное изучение в XXI в. нарушений фертильной функции в браке, проблемы нарушения качества спермы занимают не менее 50% в общей структуре бесплодного брака, при этом на долю идиопатического мужского бесплодия по-прежнему приходится 30–40% случаев [1–3]. В какой-то мере широкое применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) позволило несколько снизить количество бесплодных браков,

у которых методы восстановления фертильности в естественных циклах потерпели неудачу, но проблема невынашивания беременности в ранние сроки не решается при помощи экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [3–5]. Несмотря на интенсивное изучение нарушения мужской фертильности и широкое внедрение ВРТ, остается актуальным поиск новых способов диагностики причин инфертильности и улучшения показателей репродуктивного здоровья мужчин [3–5].

Наиболее вероятно, что феномен ухудшения качественных и количественных показателей спермограммы

у мужчин связан в последние десятилетия во всем мире с употреблением низкокачественных продуктов питания с выраженным недостатком основных микроэлементов и аминокислот и загрязненной различными токсическими соединениями (в т. ч. хлором) питьевой воды. Играет роль также преобладание городского населения, которое в условиях города дышит загрязненным воздухом и часто страдает метаболическим синдромом и предиабетом.

Современный пациент с идиопатическим бесплодием, как правило, находится в хроническом стрессе, обусловленном недостатком сна, напряженной офисной работой, отсутствием физических нагрузок, частым употреблением алкоголя и табака, в некоторых случаях наркотических веществ. Немаловажным фактором ухудшения спермограммы является рентгеновское и электромагнитное излучение, включая различные устройства и сотовые телефоны, перегревание и переохлаждение. Негативные особенности образа жизни и окружающей среды приводят к накоплению различных токсических веществ, которые запускают механизмы оксидативного стресса и перекисного окисления липидов, к пониженной активности антиоксидантной системы. Все это является важным патогенетическим механизмом, ухудшающим качественные и количественные показатели спермограммы и приводящим к увеличению числа сперматозоидов с фрагментацией ДНК и нарушениями хроматина [1–5].

Лечение

В клинических рекомендациях отечественных авторов последних двух лет для лечения идиопатического бесплодия рекомендовано использование антиоксидантных комплексов [1–3]. Такой вид терапии направлен на снижение оксидативного стресса, вызванного активными формами кислорода и связанного в основном со свойствами L-карнитина. Но для обеспечения фертильности спермы необходимы и другие компоненты, такие как L-карнозин, L-аргинин, глицирризиновая кислота и Коэнзим Q10, а также витамины E и A, микроэлементы цинк и селен, которые защищают не только от активных форм кислорода, но и от активных форм азота и других токсинов. Такая терапия эффективно устраняет нарушения спермограммы, в т. ч. уменьшает ДНК-фрагментацию сперматозоидов и реакцию оксидативного стресса эякулята и соответственно снижает процент невынашивания беременности в парах, прошедших процедуру ЭКО [3–5].

За последнее время опубликовано большое количество работ отечественных и зарубежных авторов, в которых отражена роль мужского фактора в формировании инфертильности в супружеской паре [3, 4]. Появление антиспермальных антител (АСАТ) у мужчин в эякуляте в количестве 10–50% считается одним из самых неблагоприятных факторов инфертильности, а в случае зачатия — невынашивания беременности, т. к. при этой форме бесплодия в подавляющем большинстве случаев основные показатели спермограммы не выходят за пределы нормальных значений [6]. АСАТ нарушают образование мужских половых клеток непосредственно в семенных канальцах, происходит агглютинация и обездвижение сперматозоидов, и в результате нарушения акросомной реакции, других рецепторных взаимодействий и фрагментации ДНК становится невозможным нормальное оплодотворение яйцеклетки не только в естественных условиях, но и при ЭКО [3, 6].

На отечественном фармакологическом рынке наиболее широко представлен препарат АндроДоз, обладающий клинической эффективностью, подтвержденной в большом количестве публикаций, и включающий наиболее важные для фертильных свойств спермы вещества (табл. 1). Все компоненты препарата подобраны в физиологических дозах и тем самым устраняют риск нежелательных и побочных эффектов.

В исследовании казахских урологов АндроДоз назначался 50 пациентам в возрасте от 19 до 43 лет в течение 30 дней в составе комплексной терапии. Мужчины были разделены на три группы. Первая группа с бесплодием и хроническим бактериальным простатитом (n=25) и вторая — после варикоцелектомии (n=25) получали АндроДоз. Третья группа — контрольная (n=25) — получала только терапию по поводу простатита. В обеих группах, получавших АндроДоз, отмечалось увеличение уровня тестостерона, количества и подвижности сперматозоидов, но статистически достоверное увеличение числа морфологически нормальных сперматозоидов отмечалось только в группе после варикоцелектомии [7].

В исследовании ученых из Барнаула [8] АндроДоз применялся в течение одного месяца у 25 мужчин с идиопатическим бесплодием в возрасте 20–40 лет, а в группе контроля (n=22) — только L-карнитин, также 30 дней. Контроль осуществлялся через 60 дней после окончания курса. В основной группе отмечено достоверное увеличение объема эякулята, плотности, подвижности и процента морфологически нормальных сперматозоидов, а в группе кон-

Таблица 1. Характеристика компонентов АндроДоза

Компонент	Содержание в суточной дозировке	Характеристика
L-аргинин	720 мг	Структурный компонент — основная аминокислота белков семенной жидкости, предшественник оксида азота. Участвует в механизме эрекции
L-карнитин	240 мг	Витаминоподобное вещество, обеспечивающее энергией процесс сперматогенеза. Антиоксидант. Защищает от активных форм кислорода
L-карнозин	92 мг	Антиоксидант, защищающий от поражения активными формами азота (RNS), вредными альдегидами и другими токсинами. Обладает антигликирующей и anticross-связывающей активностью
Коэнзим Q	10 мг	Мощный антиоксидант, обладает синергизмом в сочетании с другими компонентами, важен для синтеза носителей энергии, повышает выносливость
Глицирризиновая кислота	6 мг	Снижает вязкость эякулята. Оказывает противовоспалительное, противовирусное, противогрибковое, иммуномодулирующее, тонизирующее действие
Цинк	4,8 мг	Важнейший микроэлемент для репродуктивной системы, активирует сперматогенез
Селен	34 мкг	Антиоксидант, защищающий сперматогенез при острых и хронических интоксикациях
Витамин E	3,2 мг	Витамины, необходимые для нормального сперматогенеза и обеспечения подвижности сперматозоидов. Важные элементы антиоксидантной системы
Витамин A	0,36 мг	

троля — улучшение основных показателей спермограммы, но в гораздо меньшей степени. Уровни тестостерона, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, пролактина, эстрадиола и тиреотропного гормона достоверно не изменились на фоне лечения.

Заслуживает внимания исследование [9], в котором АндроДоз был назначен 71 пациенту с идиопатическим бесплодием и патоспермией курсом 75 дней, а группа контроля (n=59) получала витамины А и Е, L-карнитин и цинк. В контрольных спермограммах, выполненных по окончании трехмесячного курса приема, достоверно увеличился объем эякулята, количество сперматозоидов, в т. ч. с нормальной морфологией, в группе контроля отмечались тенденции к улучшению основных показателей спермограммы, но не столь выражено.

В одном из самых масштабных исследований с участием урологов из 9 научных центров Российской Федерации проведено наблюдение за пациентами, принимавшими АндроДоз в течение 3-х месяцев, с последующим контролем в течение 6 мес. Всего было 73 пациента с идиопатическим бесплодием в возрасте от 20 до 65 лет, в т. ч. группа (n=41) с повышенным уровнем АСАТ [10]. Через 3 мес. терапии отмечалось достоверное снижение вязкости и исчезновение агглютинации, особенно у пациентов с АСАТ. В обеих группах увеличился объем эякулята, повысилась прогрессивная подвижность, увеличилось количество нормальных сперматозоидов и достоверно снизился уровень АСАТ. Статистически достоверно повысился уровень ингибина-В в группе без АСАТ. После окончания курса лечения отмечен продолжительный положительный эффект относительно всех параметров спермограммы.

В результате другого исследования [11] у 30 мужчин в возрасте 25–45 лет с идиопатической олиго-, астено-, тератозооспермией и отсутствием более 12 мес. беременности у супруги, получавших препарат АндроДоз в течение 1,5 мес., отмечено статистически достоверное снижение процента сперматозоидов со смешанной патологией, которая имела место у 80% пациентов, снижение процента сперматозоидов с нарушением фрагментации ДНК у 67% мужчин, выраженность оксидативного стресса эякулята в 70% случаев в наблюдении.

В Омском государственном медицинском университете было проведено два исследования, посвященных прегравидарной подготовке мужчин [12]. В первом исследовании в качестве прегравидарной подготовки мужчины основной группы (n=22) получали АндроДоз в течение 60 дней, а контрольная группа (n=23) находилась под динамическим наблюдением, соблюдая режим здорового образа жизни и рационального питания. У мужчин, получавших АндроДоз, отмечалось статистически достоверное увеличение, по сравнению как с исходными данными, так и с группой контроля, показателей эякулята: объема, концентрации и доли жизнеспособных сперматозоидов, а также подвижных и морфологически нормальных. Во втором исследовании (рандомизированном) [13] мужчины в возрасте от 25 до 36 лет в качестве прегравидарной подготовки получали: АндроДоз в течение 30 дней в основной группе (n=33) и L-карнитин 300 мг/сут также в течение 30 дней в контрольной группе (n=29). В группе получавших АндроДоз через месяц статистически достоверно повысился объем эякулята, уровень цинка, фруктозы и цитратов, а в группе получавших L-карнитин статистически достоверных изменений не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основываясь на данных широкомасштабных многоцентровых исследований с участием большого количества пациентов, ведущие урологи нашей страны отмечают высокую эффективность препарата АндроДоз у пациентов с идиопатическим мужским бесплодием, принимавших препарат в целях зачатия в естественном цикле, а также перед ВРТ. АндроДоз особенно эффективен при продолжительности лечения 3 мес. как в монотерапии, так и в комбинированной терапии. Эмпирическое назначение АндроДоза позволяет снизить фрагментацию ДНК сперматозоидов у пациентов с повышенной реакцией оксидативного стресса эякулята. АндроДоз обладает сбалансированным составом необходимых для реализации функции отцовства компонентов, поэтому может быть рекомендован мужчинам в прегравидарной подготовке с целью снижения АСАТ, преодоления невынашивания беременности и профилактики заболеваний, обусловленных нарушением упаковки ДНК.

Литература

1. Клинические рекомендации по андрологической урологии/ под ред. П. А. Щеплева. М.: Медфорум. 2016. 120 с. [Klinicheskie rekomendacii po andrologicheskoj urologii/ pod red. P. A. Shhepleva. M.: Medforum. 2016. 120 s. (in Russian)].
2. EAU. 2017. Урология. Российские клинические рекомендации / под ред. Ю. Г. Аляева, П. В. Глыбочко, Д. Ю. Пушкаря. 2018. 544 с. [EAU. 2017. Urologija. Rossijskie klinicheskie rekomendacii / pod red. Ju. G. Aljaeva, P. V. Glybochko, D. Ju. Pushkarja. 2018. 544 s. (in Russian)].
3. Божедомов В. А. Мужской фактор бездетного брака — пути решения проблемы // Урология. 2016. № 1 (Приложение 1). С.28–34 [Bozhedomov V. A. Muzhskoj faktor bezdetnogo braka — puti reshenija problemy // Urologija. 2016. № 1 (Prilozhenie 1). S.28–34 (in Russian)].
4. Гамидов С. И., Овчинников Р. И., Попова А. Ю. и др. Роль мужского фактора бесплодия в программе вспомогательных репродуктивных технологий // Андрология и генитальная хирургия. 2017. № 3. С.28–36 [Gamidov S. I., Ovchinnikov R. I., Popova A. Ju i dr. Rol' muzhskogo faktora besplodija v programme vspomogatel'nyh reproduktivnyh tehnologij // Andrologija i genital'naja hirurgija. 2017. № 3. S.28–36 (in Russian)].
5. Коршунов М. Н., Коршунова Е. С., Даренков С. П. Прогностическая ценность показателя ДНК-фрагментации сперматозоидов в успехе программ вспомогательных репродуктивных технологий. Эмпирическая антиоксидантная терапия в коррекции ДНК-фрагментации на фоне патологического окислительного стресса эякулята // Экспериментальная и клиническая урология. 2017. № 3. С.70–76 [Korshunov M. N., Korshunova E. S., Darenkov S. P. Prognosticheskaja cennost' pokazatelja DNK-fragmentacii spermatozoidov v uspehe programm vspomogatel'nyh reproduktivnyh tehnologij. Jempiricheskaja antioksidantnaja terapija v korrkcii DNK-fragmentacii na fone patologicheskogo oksiditel'nogo stressa jejakuljata // Jeksperimental'naja i klinicheskaja urologija. 2017. № 3. S.70–76 (in Russian)].
6. Божедомов В. А., Спорш Е. А., Рохликов И. М. и др. Аутоиммунные реакции против сперматозоидов сопровождаются преждевременной гиперактивацией, нарушением акросомной реакции и фрагментацией ДНК // Андрология и генитальная хирургия. 2013. № 2. С.84–85 [Bozhedomov V. A., Sporish E. A., Rohlikov I. M. i dr. Autoimmunnye reakcii protiv spermatozoidov soprovozhdajutsja prezhdevremennoj giperaktivaciej, narusheniem akrosomnoj reakcii i fragmentaciej DNK // Andrologija i genital'naja hirurgija. 2013. № 2. S.84–85 (in Russian)].
7. Алчинбаев М. К., Медеубеков У. Ш., Хусаинов Т. Э., Мухамеджан И. Т. Новые подходы к лечению патоспермии // Урология. 2013. № 2. С.46–49 [Alchinbaev M. K., Medeubekov U. Sh., Husainov T. Je., Muhamedzhan I. T. Novye podhody k lecheniju patospermii // Urologija. 2013. № 2. S.46–49 (in Russian)].
8. Неймарк А. И., Клепикова И. И., Неймарк Б. А., Ноздрачев Н. А. Применение препарата АндроДоз у мужчин с нарушением фертильности // Андрология и генитальная хирургия. 2013. № 4. С.49–52 [Nejmark A. I., Klepikova I. I., Nejmark B. A., Nozdrachev N. A. Primenenie preparata Androdoz u muzhchin s narusheniem fertil'nosti // Andrologija i genital'naja hirurgija. 2013. № 4. S.49–52 (in Russian)].
9. Проскурин А. А., Голубкин Е. А., Поливин П. А., Казарян Э. Э. Сравнительная оценка комплексной терапии идиопатического бесплодия // Проблемы репродукции. 2013. № 6. С. 70–71 [Proskurin A. A., Golubkin E. A., Polivin P. A., Kazarjan Je. Je. Sravnitel'naja ocenka kompleksnoj terapii idiopaticheskogo besplodija // Problemy reprodukcii. 2013. № 6. S. 70–71 (in Russian)].
10. Камалов А. А. и др. Применение биологически активного комплекса АндроДоз у пациентов с патоспермией и иммунологическим фактором инфертильности. Результаты мультицентрового клинического исследования // Фарматека. 2014. № 4. С.29–40 [Kamalov A. A. i dr. Primenenie biologicheskogo kompleksa AndroDoz u pacientov s patospermiej i immunologicheskim faktorom infertil'nosti. Rezul'taty mul'ticentrovogo klinicheskogo issledovanija // Farmateka. 2014. № 4. S.29–40 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

ГОТОВИТЬСЯ К БЕРЕМЕННОСТИ — ЭТО ПО-МУЖСКИ!



АНДРОДОЗ — СБАЛАНСИРОВАННЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ МУЖСКОЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ

- 🕒 Способствует улучшению репродуктивной функции у мужчин
- 🕒 Повышает концентрацию и подвижность сперматозоидов
- 🕒 Может использоваться при подготовке к зачатию



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

ИЗГОТОВИТЕЛЬ: ООО «Витамер», 129110, г. Москва, Орлово-Давыдовский пер., д. 1, пом. III (адрес производства: Владимирская обл., г. Петушки, ул. Совхозная, д. 11). ООО НПО «ФармВИЛАР», 249096, Калужская область, г. Малоярославец, ул. Коммунистическая, д. 115. МАРКЕТИНГ И ДИСТРИБЬЮЦИЯ: АО «Нижфарм», Россия, 603950, г. Нижний Новгород, ГСП-459, ул. Салганская, д. 7, тел. +7 (813) 278-80-88, факс: +7 (831) 430-72-13. Свидетельство о государственной регистрации: № RU.7799.11.003.E.005057.06.14 от 30.06.2014 г. Продукт прошел добровольную сертификацию. Имеются противопоказания. Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом.

Возможности фитотерапии заболеваний предстательной железы

Профессор Е.В. Кульчавеня

ФГБУ НИИИТ Минздрава России, Новосибирск
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – часто встречающееся заболевание. Симптомы нижних мочевых путей (СНМП), характерные для ДГПЖ, современная медицина объясняет не только и не столько механическим сдавлением уретры и раздражением альфа-адренорецепторов в шейке мочевого пузыря, сколько сопутствующим простатитом. Рядом работ показано, что не только выраженность СНМП, но и скорость прогрессии гиперплазии напрямую связана с воспалением паренхимы предстательной железы; ДГПЖ рассматривается как иммунный воспалительный процесс. Воспалительные изменения в предстательной железе найдены у 78,3% больных ДГПЖ, причем обнаружена достоверная корреляция между тяжестью симптомов и интенсивностью воспаления. Гетерогенность данных по результатам применения препаратов *Serenoa repens* обусловлена разными способами приготовления экстракта. Наиболее проверенным и дающим стабильно положительные результаты является Пермиксон – гексановый липидостероловый экстракт *Serenoa repens*. Терапевтический эффект этого препарата обусловлен его антиандрогенными, антипролиферативными, проапоптотическими и противовоспалительными свойствами. Пермиксон продемонстрировал эффективность в отношении ДГПЖ, сопоставимую с монотерапией тамсулозином и кратковременным курсом финастерида. Одновременный прием Пермиксона и тамсулозина выявил синергический эффект комбинированной терапии у больных ДГПЖ.

Ключевые слова: простатит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, фитотерапия, *Serenoa repens*, Пермиксон, лечение.

Для цитирования: Кульчавеня Е.В. Возможности фитотерапии заболеваний предстательной железы // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 2(1). С. 30–35.

ABSTRACT

Possibilities of phytotherapy of prostate diseases
Kulchavenya E.V.

Novosibirsk Scientific Research Institute of Tuberculosis
Novosibirsk State Medical University

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a common disease. Modern medicine explains lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with BPH, not only and not so much by mechanical compression of the urethra and stimulation of alpha adrenoceptors in the neck of urinary bladder, but also by concomitant prostatitis. A number of works showed that not only the severity of LUTS, but also the rate of progression of hyperplasia are directly related to inflammation of the prostatic parenchyma; BPH is considered as an immune inflammatory process. Inflammatory changes in the prostate gland were found in 78.3% of patients with BPH, and a significant correlation was found between the severity of symptoms and the intensity of inflammation. The heterogeneity of the data on the results of the application of *Serenoa repens* is due to different ways of preparing the extract. The most reliable drug with stable positive results is Permixon – hexane lipidosterol extract of *Serenoa repens*. The therapeutic effect of this drug is due to its anti-androgenic, antiproliferative, pro-apoptotic and anti-inflammatory properties. The efficacy of Permixon in BPH treatment is comparable with monotherapy by tamsulosin and a short-term course of finasteride. Simultaneous administration of Permixon and tamsulosin showed a synergizing effect of combined therapy in patients with BPH.

Key words: prostatitis, benign prostatic hyperplasia, phytotherapy, *Serenoa repens*, Permixon, therapy.

For citation: Kulchavenya E.V. Possibilities of phytotherapy of prostate diseases // RMJ. Medical Review. 2018. № 2(1). P. 30–35.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) и хронический простатит (ХП) являются одними из самых распространенных урологических заболеваний у мужчин. В крупном эпидемиологическом исследовании ни у одного мужчины моложе 30 лет не найдено признаков ДГПЖ; среди мужчин в возрасте 31–40 лет ДГПЖ диагностирована у 8%, в возрасте 50–60 лет – у каждого второго [1]. В 2015 г. в США было зарегистрировано 38,1 млн

больных ДГПЖ, из них 12,2 млн получали лечение по поводу ДГПЖ с симптомами нижних мочевыводящих путей (СНМП). В их числе 54,8% пациентов лечились медикаментозно, 35% – пребывали в состоянии выжидательного наблюдения, 9,1% – после курса консервативного лечения перешли в режим наблюдения и 1,1% – были оперированы [1–2].

В 2014 г. в США на лечение больных ДГПЖ было потрачено 1,5 млрд долл. Экстракт *Serenoa repens* отпуска-

ется без рецепта, поэтому трудно точно оценить, как часто его назначали врачи, но в течение года, по отчетам аптек, 2,5 млн мужчин принимали этот препарат [3]. Во Франции пропорции медикаментов для лечения больных ДГПЖ распределились следующим образом: 12% – растительные препараты, 28% – альфа-блокаторы, 5% – ингибиторы 5-альфа-редуктазы. Процедура экстракции растительных препаратов не стандартизирована, и экстракты одного и того же растения, полученные разными технологиями, могут разительно отличаться по своему действию [4].

В ряде работ показано, что не только выраженность СНМП, но и скорость прогрессии гиперплазии напрямую связана с воспалением паренхимы предстательной железы; ДГПЖ рассматривают как иммунный воспалительный процесс [5–7]. Данные последних лет позволяют отойти от механистической теории развития СНМП при ДГПЖ за счет сдавления и раздражения уретры; показана роль инфекции, воспаления и метаболического синдрома в формировании дизурии у больных ДГПЖ и ХП, в т. ч. туберкулезной этиологии [8–10].

Лечение

С появлением на рынке альфа-адреноблокаторов частота хирургических пособий по поводу ДГПЖ резко пошла вниз, однако после нескольких лет эйфории и оценки отдаленных результатов наступило некоторое разочарование, поскольку у многих пациентов монотерапия препаратами этой группы не давала желаемого эффекта. Наступила эра комбинированной терапии: альфа-блокаторы сочетали с ингибиторами 5-альфа-редуктазы и М-холинолитиками. Однако и после такого лечения оставался большой процент неудовлетворительных результатов. Для купирования никтурии рекомендовали дополнительно лечение десмопрессинем [11], нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

Многие исследователи вернулись к фитотерапии [12], нередко в сочетании с антимиокардиновыми препаратами и ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа [13]. Различные лекарственные растения применяли в лечении больных ХП и ДГПЖ, но наилучшие результаты показал экстракт вееролистной пальмы *Serenoa repens* (Пермиксон). Экстракты *Serenoa repens* в монотерапии и в комбинации с альфа-блокаторами и ингибиторами 5-альфа-редуктазы применяются в Европе и США более 30 лет. Анализируя предпочтения европейских врачей в лечении больных ДГПЖ, мы обнаружили, что терапией первого выбора является комбинация Пермиксона с альфа-блокаторами или монотерапия Пермиксоном [14].

Следует признать, что коокрановский метаанализ исследований по уменьшению симптоматики ДГПЖ не выявил преимуществ многих препаратов на основе *Serenoa repens* по сравнению с плацебо [15]. Однако авторы подчеркивают неоднородность изученных фитопрепаратов и отмечают, что наивысшую активность среди них показал Пермиксон (Permixon; Pierre Fabre Medicament, France). Следующим этапом было проведение систематического обзора и метаанализа баз Medline, Scopus, Web of Science. Обнаружено 12 рандомизированных контролируемых исследований. В семи из них Пермиксон сравнивали с плацебо, в двух – оценивали эффективность комбинации Пермиксон + тамсулозин, монотерапии тамсулозином и комбинации плацебо + тамсулозин. Еще в одном исследовании сопоставляли ре-

зультаты лечения Пермиксоном и финастеридом. Оказалось, что Пермиксон достоверно ($p=0,03$) снижал частоту ночных мочеиспусканий и увеличивал максимальную скорость потока мочи Q_{max} ($p<0,0001$) по сравнению с плацебо. При этом переносимость Пермиксона не отличалась от таковой в группе плацебо. Пермиксон продемонстрировал эффективность, сопоставимую с монотерапией тамсулозином и кратковременным курсом финастерида. Результаты лечения оценивали по Международной шкале симптомов простатита (International Prostate Symptom Score, IPSS). Одновременный прием Пермиксона и тамсулозина выявил синергический эффект этой комбинированной терапии СНМП. Синергический эффект Пермиксона с альфа-блокаторами отмечают и другие авторы [16]. Как и ожидалось, пациенты лучше переносили Пермиксон, который не вызывал типичной для тамсулозина ретроградной эякуляции и присущего финастериду снижения эректильной функции и либидо.

Авторы заключают, что прицельное изучение работ, посвященных не всей группе препаратов на основе *Serenoa repens*, а именно Пермиксону, доказало с высокой степенью достоверности его положительное влияние на никтuriю и Q_{max} у больных ДГПЖ, сопоставимое с действием тамсулозина и финастерида [17–18]. Вместе с тем при равной эффективности Пермиксон лишен побочных реакций, присущих этим препаратам [1]. Разнородность результатов применения экстрактов *Serenoa repens* обусловлена различием способов изготовления. Исследовались спиртовые экстракты, гексановые и углекислые, биологические активные добавки и лекарственные препараты. Как и следовало ожидать, результаты оказались несопоставимы, и преимущество гексанового экстракта было несомненным [19–20].

В экспериментальном исследовании на модели животных было показано, что Пермиксон предотвращает увеличение массы и объема предстательной железы у крыс и препятствует локальному повышению уровня гидроперекисей липидов и глутатионпероксидазной активности [21]. Пермиксон значительно уменьшает вес простаты и пролиферативный индекс, особенно в вентральной доле, у мышей. Кроме того, обнаружен достоверно значимый противовоспалительный эффект Пермиксона [22]. Противовоспалительный эффект Пермиксона демонстрируют экспериментальные данные, полученные на клеточной культуре карциномы простаты (рис. 1 и 2) [23].

Для подтверждения противовоспалительного действия Пермиксона провели международное двойное слепое исследование с параллельными группами, охватившее 206 пациентов с ДГПЖ и СНМП. Пациенты получали 320 мг Пермиксона или 0,4 мг тамсулозина ежедневно в течение 3-х месяцев. Биомаркеры воспаления снизились на 65,4% в группе Пермиксона и на 46,2% в группе тамсулозина. Пациенты с исходно выраженным воспалением предстательной железы, получавшие Пермиксон, показали более значимое уменьшение суммы баллов по шкале IPSS, чем те, кто принимал тамсулозин, результаты представлены на рисунке 3 [24].

Данные о противовоспалительном действии Пермиксона, полученные в экспериментальных исследованиях, послужили основанием для назначения этого препарата больным ХП [25]. Провели рандомизированное слепое исследование, в которое включили 44 пациента с абактериальным ХП (синдромом хронической тазовой боли). Первой группе пациентов назначили комплекс на основе альфа-липоевой кислоты, 2-й группе – по 320 мг экстракта *Serenoa repens* (Пермиксона) ежедневно в течение 12 нед. У всех пациентов к оконча-

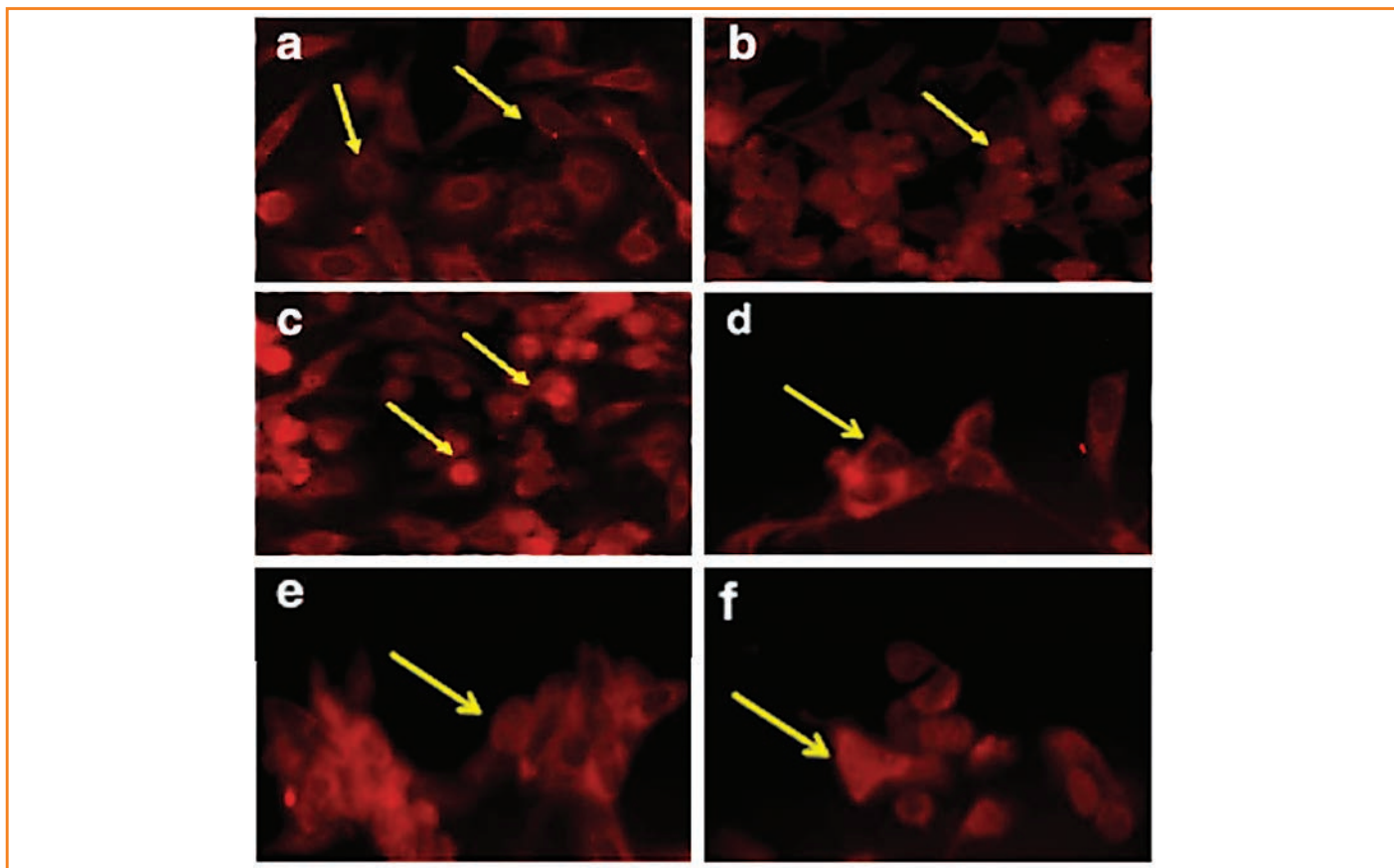


Рис. 1. Определение p65 NF-κB в PC3 (a, b, c) и LNCaP (d, e, f) клеточных линиях. Без лечения (a, d) 100% NF-κB определяется в цитоплазме клеток (показано стрелками). После применения экстракта *Serenoa repens* (44 мкг/мл): 24 часа (b, e) и 48 часов (c, f) инкубации привели к тому, что более 30% of NF-κB кумулировались в ядре клетки (указано стрелками) [23]

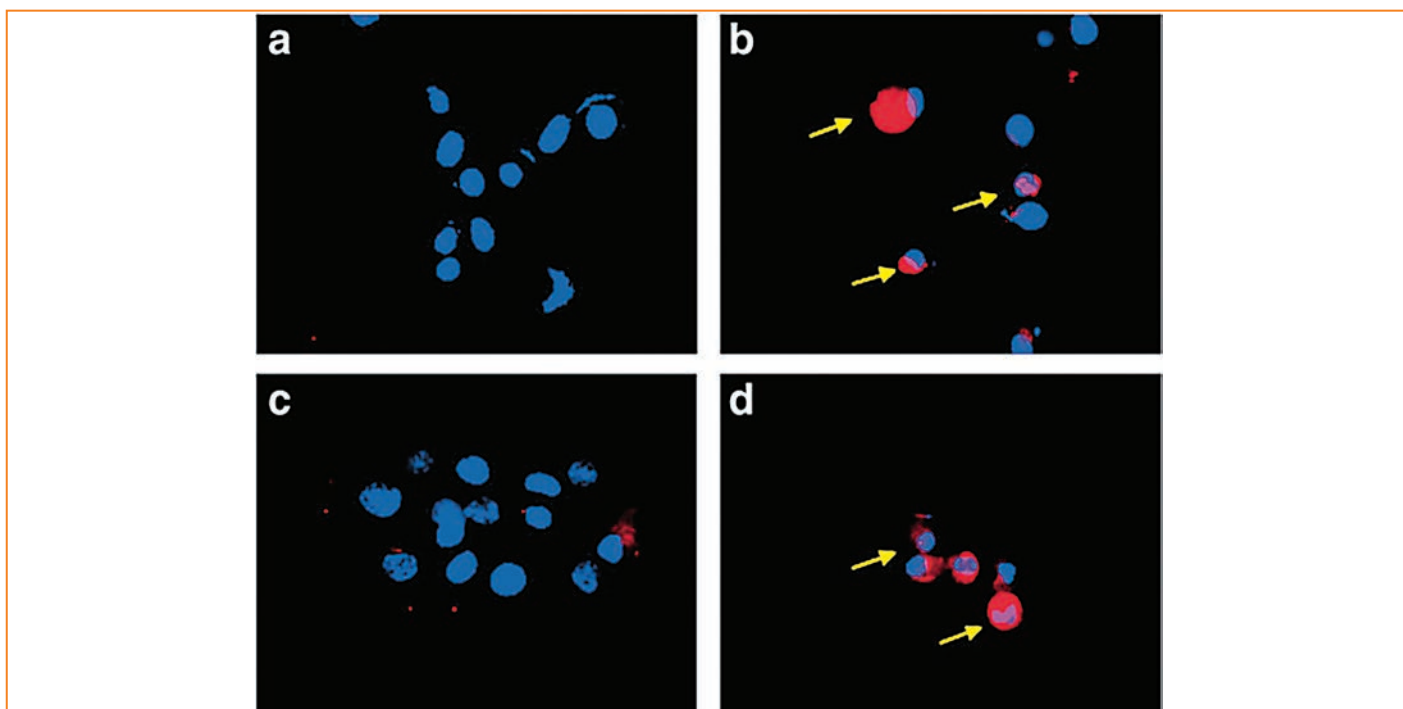


Рис. 2. Определение caspase-3 в апоптотических клетках. Иммуноцитохимия (иммунофлуоресценция) с антирасщепленной каспазой-3 путем неорганической маркировки родамина. Верхние панели PC3 не обработаны (a) и обработаны (b) экстрактом *Serenoa repens* в течение 16 часов. Нижние панели представляют собой линию первичных клеток, необработанную (c) и обработанную (d) Пермиксоном в течение 16 часов. Необработанные клетки не маркируются антирасщепленным антителом каспазы-3 и анти-IgG TRITC. Обработанные экстрактом *Serenoa repens* клетки показывают маркировку анти-расщепленной каспазой-3 (указано стрелками) [23]

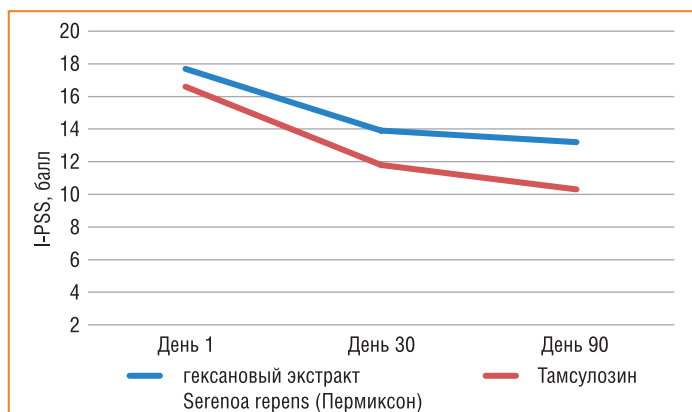


Рис. 3. IPSS симптомы у больных ДГПЖ в сочетании с ХП в 1-й, 30-й и 90-й дни терапии [24]

нию лечения отмечено существенное улучшение состояния, документированное оценкой самостоятельно заполненной шкалы симптомов NIH-CPSI [26].

Одним из самых масштабных исследований по изучению Пермиксона в нашей стране было многоцентровое исследование под руководством академика Н.А. Лопаткина [27]. Изучали эффективность и безопасность Пермиксона у больных абактериальным ХП по шкале симптомов NIH-CPSI, шкале оценки сексуальной функции SF-4, шкале оценки качества жизни QoL. Пациенты в течение 6 мес. принимали Пермиксон по 160 мг дважды в день, затем еще 6 мес. находились под динамическим наблюдением. Оказалось, что по всем изучаемым параметрам лечение было достоверно эффективным, более того, после отмены Пермиксона положительные изменения нарастали, хотя и в более медленном темпе. До начала терапии среднее число лейкоцитов в секрете простаты, полученном путем изгоняющего массажа, в среднем равнялось 24,4 клетки в поле зрения. Монотерапия Пермиксоном снизила этот показатель до 10,7 лейкоцитов (на 56,1%), а к окончанию периода наблюдения число лейкоцитов в среднем составило всего 7,9 – показатель здорового мужчины. Сексуальная функция в первые полгода существенно не менялась ни в сторону улучшения, ни в сторону ухудшения, чего можно было ожидать, учитывая антиандрогенные свойства препарата. Однако к 12-му месяцу во всех центрах зарегистрировали достоверное улучшение сексуальной функции по пятибалльной шкале SF-4, отражающей уровень либидо, эрекции, эякуляции и оргазма [27].

Изучали влияние Пермиксона на частоту интра- и послеоперационных осложнений у больных ДГПЖ. 144 пациента были рандомизированы в две группы. Пациенты одной группы в течение 2-х месяцев перед хирургическим вмешательством принимали Пермиксон, а пациенты группы сравнения не получали никакого предоперационного лечения. Оказалось, что неoadъювантная терапия Пермиксоном привела к существенному сокращению продолжительности операции (59,8 мин против 77,6 мин в группе сравнения, $p < 0,001$). Гемотрансфузия понадобилась каждому третьему пациенту в группе сравнения (38,3%), в то время как у пациентов, получивших до операции двухмесячный курс лечения Пермиксоном, показания к переливанию крови отсутствовали. Катетер находился в мочевом пузыре достоверно меньшее время в группе Пермиксона (64,9 часа), чем в группе сравнения (91,7 часа) [28].

Отмечено снижение баллов по шкале IPSS, улучшение параметров мочеиспускания, повышение качества жизни,

ДГПЖ

Доброкачественная гиперплазия
предстательной железы

Пермиксон

Липидостероловый экстракт плодов пальмы ползучей

ОТЛИЧАЕТСЯ

ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ

БЕЗОПАСНОСТЬЮ И СОСТАВОМ

1 капсула
2 раза в день
не менее
3 месяцев



**Действует
при хроническом воспалении
предстательной железы**



Pierre Fabre

Только для медицинских и фармацевтических работников
За информацией обращаться: ООО «Пьер Фабр»; 119435, Москва, Саввинская наб., 15;
Тел. +7 495 789 9533 www.pierre-fabre-russia.ru, e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com
Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.

а через год лечения – улучшение сексуальной функции у 130 больных ДГПЖ, принимавших Пермиксон по 160 мг дважды в день в течение двух лет [29]. Другие исследователи также настаивают на необходимости длительного приема препаратов экстракта *Serenoa repens* у больных ДГПЖ [30]. В то же время в лечении больных абактериальным ХП краткосрочные курсы лечения Пермиксоном также показали хорошую эффективность [31].

В течение года наблюдали 70 мужчин возраста 49–70 лет с симптомами ДГПЖ. Половина из них принимали экстракт *Serenoa repens* (Пермиксон), вторая половина никакого лечения не получала. С высокой степенью достоверности у мужчин первой группы снизилась интенсивность симптомов заболевания, оцениваемая по шкале IPSS, и улучшились урофлоуметрические показатели. Авторы заключают, что препарат на основе экстракта *Serenoa repens* действительно является эффективным лечебным средством [32].

Гетерогенность данных по результатам применения *Serenoa repens* обусловлена разными способами приготовления экстракта, разной концентрацией активного вещества. Именно поэтому Европейская ассоциация урологов (European Association of Urology) с осторожностью дает рекомендации по применению фитопрепаратов у больных с СНМП. Наиболее проверенным, дающим стабильно положительные результаты является Пермиксон – гексановый липидостероловый экстракт *Serenoa repens*. Терапевтический эффект этого препарата обусловлен его антиандрогенными, антипролиферативными, проапоптотическими и противовоспалительными свойствами.

В исследовании A. Chiavaroli et al. [33] 190 больных ДГПЖ разделили на две равные по количеству группы. Пациенты первой группы получали монотерапию силодозином, пациенты второй группы в дополнение к силодозину получали экстракт *Serenoa repens*. Оценка результатов через год непрерывной терапии показала безусловное преимущество совместного приема альфа-блокатора и экстракта *Serenoa repens* у больных ДГПЖ. Такие же результаты получены в другом исследовании на примере 186 пациентов с ДГПЖ [34].

Сегодня нередко возникает вопрос об обоснованности применения в современной медицине столь древнего, прямо-таки античного метода лечения, как фитотерапия [4]. К сожалению, идеальной пилюли не существует, и приходится балансировать между потенциальной пользой и возможным вредом. Известно, что применение ингибиторов 5-альфа-редуктазы у больных ДГПЖ высокоэффективно, но часто вызывает развитие сексуальной дисфункции, существенно понижающей качество жизни мужчины [35–37]. Вместе с тем гексановый экстракт *Serenoa repens* (Пермиксон), обладая антиандрогенным действием, оказывает сопоставимый с финастеридом эффект, но не угнетает половую функцию.

Ведущий специалист в современной простатологии профессор J.C. Nickel обнаружил хроническое воспаление простаты у 78,3% больных ДГПЖ, причем так же, как другие авторы, выявил достоверную корреляцию между тяжестью симптомов и интенсивностью воспаления [5]. Целью медикаментозной терапии является улучшение качества жизни пациентов, которого можно достичь, остановив прогрессирующее заболевание, воздействуя на хронический воспалительный процесс в простате. Особой группой препаратов, воздействующих на воспаление, являются ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). В исследование [38] включили 46 пациентов, которые были рандомизированы в две группы.

Первая группа получала финастерид, вторая – финастерид + ингибиторы ЦОГ-2. Через 12 нед. была выявлена статистически значимая разница между группами по степени улучшения СМНП и Qmax, но результаты оказались нестойкими, и уже через 24 нед. различие стало незначимым.

Показано, что целекоксиб (100 мг) достоверно уменьшает частоту никтурии по сравнению с плацебо у больных ДГПЖ [39]. В метаанализе [40], включившем данные трех рандомизированных контролируемых исследований, оценивали действие НПВП, среди которых были два ингибитора ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб) и теноксикам. Во всех исследованиях была отмечена положительная динамика по шкале IPSS и по Qmax, однако такой метод ограничивается развитием тяжелых осложнений, преимущественно со стороны желудочно-кишечного тракта. Альтернативой может служить Пермиксон, который обладает комплексным действием, оказывая противовоспалительный эффект, избирательно проявляющийся на уровне предстательной железы. Местное противовоспалительное действие обусловлено влиянием липидостеролового экстракта *Serenoa repens* на основные медиаторы воспаления: он подавляет активность фосфолипазы A2, ЦОГ и липооксигеназы [41]. Показано, что при применении Пермиксона снижается число воспалительных клеток (макрофагов, Т- и В-лимфоцитов) в простате [42]. Применение препарата снижает продукцию медиаторов воспаления, в частности продуктов каскада реакций арахидоновой кислоты, а также цитокинов, привлекающих воспалительные клетки и вызывающих мультипликацию клеток простаты [22, 24, 43–44.]. При этом препарат не оказывает влияния на уровень половых гормонов и простатоспецифического антигена в крови, не вызывает ухудшения половой функции, либидо, потенции.

Было проведено международное рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование PERMIN [24] в параллельных группах с участием 4-х стран (Франция, Италия, Испания, Португалия) и 42 клинических центров: 206 мужчин с СНМП, связанными с ДГПЖ, ежедневно получали Пермиксон 320 мг перорально или тамсулозин 0,4 мг в течение 3-х месяцев. По количеству маркеров воспаления, которые выделяли из эпителиальных клеток предстательной железы в ее секрете, противовоспалительный эффект Пермиксона оказался на 46% сильнее, чем у тамсулозина.

Важно отметить, что за 30 лет применения препарата Пермиксон во Франции не было зарегистрировано серьезных побочных эффектов, требующих отмены препарата.

Профессор Грегори Роберт на XVII конгрессе Российского общества урологов в своем выступлении [41] подчеркивал: хроническое воспаление предстательной железы является ключевым компонентом патогенеза, симптомов и прогрессирования ДГПЖ. Для пациентов с наличием или риском развития воспаления необходим подбор безопасных противовоспалительных препаратов. Пермиксон – единственный препарат для лечения СНМП/ДГПЖ, который показал значительную противовоспалительную активность (*in vitro*, *in vivo* и в клинических исследованиях) и может применяться в качестве первой линии терапии данной нозологии.

Литература

1. Vuichoud C., Loughlin K.R. Benign prostatic hyperplasia: epidemiology, economics and evaluation // Can J Urol. 2015. Vol. 22. Suppl. 1. P. 1–6.
2. Amerson D. Urolift for BPH: changing the game in BPH care, presentation at AACU State Advocacy Conference. Chicago. IL. Sept 18–19 2015.
3. Avins A.L., Bent S., Staccone S. et al. A detailed safety assessment of a saw palmetto extract // Complement Ther Med. 2008. Vol. 16(3). P. 147–154. doi: 10.1016/j.ctim.2007.10.005

4. Pinggera G.M., Frauscher F. Do we really need herbal medicine in LUTS/BPH treatment in the 21st century? // *Expert Opin Drug Saf.* 2016. Vol. 15(12). P. 1573-1575.
5. Nickel J.C., Roehrborn C.G., Castro-Santamaria R. et al. Chronic Prostate Inflammation is Associated with Severity and Progression of Benign Prostatic Hyperplasia, Lower Urinary Tract Symptoms and Risk of Acute Urinary Retention // *J Urol.* 2016. Vol. 196(5). P. 1493-1498. doi: 10.1016/j.juro.2016.06.090
6. Kramer G., Mitteregger D., Marberger M. Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease? // *Eur Urol.* 2007. Vol. 51(5). P. 1202-1216.
7. Gandaglia G., Zaffuto E., Fossati N. et al. The role of prostatic inflammation in the development and progression of benign and malignant diseases // *Curr Opin Urol.* 2017. Vol. 27(2). P. 99-106. doi: 10.1097/MOU.0000000000000369
8. Vignozzi L., Gacci M., Maggi M. Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia and metabolic syndrome // *Nat Rev Urol.* 2016. Vol. 13(2). P. 108-119. doi: 10.1038/nrurol.2015.301
9. Осадчий А.В., Кульчавеня Е.В., Рейхруд Т.А. и др. Социально-демографическая характеристика больных туберкулезом легких и внелегочных локализаций // *Туберкулез и болезни легких.* 2015. №2. С. 46-49 [Osadchij A.V., Kulchavenya E.V., Rejhrud T.A. i dr. Social'no-demograficheskaya harakteristika bol'nyh tuberkulezom legkih i vnelegochnyh lokalizacij // *Tuberkulez i bolezni legkih.* 2015. №2. S. 46-49 (in Russian)].
10. Кульчавеня Е.В., Чередниченко А.Г., Неймарк А.И., Шевченко С.Ю. Частота встречаемости уропатогенов и динамика их чувствительности // *Урология.* 2015. №2. С. 13-16 [Kulchavenya E.V., Cherednichenko A.G., Nejmark A.I., Shevchenko S.Yu. Chastota vstrechaemosti uropatogenov i dinamika ih chuvstvitel'nosti // *Urologiya.* 2015. №2. S. 13-16 (in Russian)].
11. Miotla P., Dobruch J., Lipiński M. et al. Diagnostic and therapeutic recommendations for patients with nocturia. // *Cent European J Urol.* 2017. Vol. 70(4). P. 388-393. doi: 10.5173/cej.2017.1563
12. Cai T., Tamanini L., Kulchavenya E. et al. The role of nutraceuticals and phytotherapy in the management of urinary tract infections: what we need to know? // *Archivio Italiano di Urologia Andrologia.* 2017. Vol. 89(1). P. 1-6.
13. Ng K.K., Ng F.C. The use of antimuscarinics, phosphodiesterase type V inhibitors and phytotherapy for lower urinary tract symptoms in men. // *Asian J Urol.* 2017. Vol. 4(3). P. 191-194. doi: 10.1016/j.ajur.2017.05.002
14. Perry R., Milligan G., Anderson P. et al. Real-world use of Permixon® in benign prostatic hyperplasia-determining appropriate monotherapy and combination treatment // *Adv Ther.* 2012. Vol. 29(6). P. 538-550. doi: 10.1007/s12325-012-0024-x
15. Novara G., Giannarini G., Alcaraz A. et al. Efficacy and Safety of Hexanic Lipidosterolic Extract of *Serenoa repens* (Permixon) in the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials // *Eur Urol Focus.* 2016. Vol. 2(5). P. 553-561. doi: 10.1016/j.euf.2016.04.002
16. Ooi S.L., Pak S.C. *Serenoa repens* for Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Hyperplasia: Current Evidence and Its Clinical Implications in Naturopathic Medicine // *J Altern Complement Med.* 2017. Vol. 23(8). P. 599-606. doi: 10.1089/acm.2016.0302. Epub 2017 Apr 24.
17. Kageyama S., Beppu M., Ohnogi H. et al. Clinical Effects of Formulated Food of *Peucedanum japonicum* Extract and *Saw Palmetto* Extract in Male Patients with Lower Urinary Tract Symptoms // *Low Urin Tract Symptoms.* 2017. Vol. 4. doi: 10.1111/luts.12155
18. Ju X.B., Gu X.J., Zhang Z.Y. et al. Efficacy and safety of *Saw Palmetto* Extract Capsules in the treatment of benign prostatic hyperplasia // *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2015. Vol. 21(12). P. 1098-1101.
19. Kane C.J., Raheem O.A., Bent S., Avins A.L. What do I tell patients about saw palmetto for benign prostatic hyperplasia? // *Urol Clin North Am.* 2011. Vol. 38(3). P. 261-277. doi: 10.1016/j.ucl.2011.04.005. Review.
20. Görne R.C., Wegener T., Kelber O. et al. Randomized double-blind controlled clinical trials with herbal preparations of *Serenoa repens* fruits in treatment of lower urinary tract symptoms: An overview // *Wien Med Wochenschr.* 2017. Vol. 167(7-8). P. 177-182. doi: 10.1007/s10354-016-0526-2
21. Белостоцкая Л.И., Никитченко Ю.В., Гомон О.Н. и др. Влияние биологически активных веществ животного и растительного происхождения на прооксидантно-антиоксидантный баланс при экспериментальной гиперплазии предстательной железы у крыс // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2006. Т. 69. №4. С. 66-68 [Belostockaya L.I., Nikitchenko Yu.V., Gomon O.N. i dr. Vliyanie biologicheski aktivnyh veshchestv zhivotnogo i rastitel'nogo proiskhozhdeniya na prooksidantno-antioksidantnyy balans pri eksperimental'noj giperplazii predstatel'noj zhelezy u krys // *EHksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2006. T. 69. №4. S. 66-68 (in Russian)].
22. Bernichtein S., Piga N., Camparo P. et al. Anti-inflammatory properties of Lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) in a mouse model of prostate hyperplasia // *Prostate.* 2015. Vol. 75(7). P. 706-722. doi: 10.1002/pros.22953
23. Silvestri L., Cattarino S., Agliano A. et al. Effect of *Serenoa repens* (Permixon®) on the expression of inflammation-related genes: analysis in primary cell cultures of human prostate carcinoma // *J Inflamm (Lond).* 2013. Vol. 10. P. 11. doi: 10.1186/1476-9255-10-11
24. Latil A., Pétrissans M.T., Rouquet J. et al. Effects of hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon® 160mg) on inflammation biomarkers in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia // *Prostate.* 2015. Vol. 75(16). P. 1857-1867. doi: 10.1002/pros.23059. Epub 2015 Aug 26.
25. Сивков А.В., Ощепков В.Н., Медведев А.М. Болезни предстательной железы. Первые результаты применения липидостеролового экстракта *Serenoa repens* у больных хроническим абактериальным простатитом // *Consilium Medicum.* 2005. Т. 7. №7. С. 582-586 [Sivkov A.V., Oshchepkov V.N., Medvedev A.M. Bolezni predstatel'noj zhelezy. Pervye rezul'taty primeneniya lipidosterolovogo ehkstrakta *Serenoa repens* u bol'nyh hronicheskim abakterial'nym prostatitom // *Consilium Medicum.* 2005. T. 7. №7. S. 582-586 (in Russian)].
26. Giannusso B., Di Mauro R., Bernardini R. The efficacy of an association of palmitoylethanolamide and alpha-lipoic acid in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A randomized clinical trial // *Arch Ital Urol Androl.* 2017. Vol. 89(1). P. 17-21. doi: 10.4081/aiua.2017.1.17
27. Лопаткин Н.А., Аполихин О.И., Сивков А.В. Результаты мультицентрового исследования экстракта *Serenoa repens* (Пермиксон) у больных хроническим абактериальным простатитом // *Урология.* 2007. №7. С. 3-7 [Lopatkin N.A., Apolihin O.I., Sivkov A.V. Rezul'taty mul'ticentrovogo issledovaniya ehkstrakta *Serenoa repens* (Permixon) u bol'nyh hronicheskim abakterial'nym prostatitom // *Urologiya.* 2007. №7. S. 3-7 (in Russian)].
28. Anceschi R., Bisi M., Ghidini N. et al. *Serenoa repens* (Permixon®) reduces intra- and postoperative complications of surgical treatments of benign prostatic hyperplasia // *Minerva Urol Nefrol.* 2010. Vol. 62(3). P. 219-223.
29. Пытель Ю.А., Лопаткин Н.А., Горилковский Л.М. и др. Результаты долгосрочного применения пермиксона у больных с симптомами нарушения функции нижних мочевых путей // *Урология.* 2004. №2. С. 3-7 [Pytel' Yu.A., Lopatkin N.A., Gorilovskij L.M. i dr. Rezul'taty dolgosrochnogo primeneniya permiksona u bol'nyh s simptomami narusheniya funkcii nizhnih mochevyh putej // *Urologiya.* 2004. №3. S. 3-7 (in Russian)].
30. Ткачук В.Н., Гребенкин А.Г. Оценка эффективности и безопасности длительного лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы препаратами растительного происхождения // *Нефрология.* 2005. Т. 9. №1. С. 79-82 [Tkachuk V.N., Grebenkin A.G. Ocenka ehffektivnosti i bezopasnosti dlitel'nogo lecheniya bol'nyh dobrokachestvennoj giperplaziej predstatel'noj zhelezy preparatami rastitel'nogo proiskhozhdeniya // *Nefrologiya.* 2005. T. 9. №1. S. 79-82 (in Russian)].
31. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Локшин К.Л., Спивак Л.Г. Экстракты *Serenoa repens* в лечении аденомы предстательной железы и хронического абактериального простатита: результаты краткосрочных (3-месячных) курсов лечения // *Урология.* 2007. № 2. С. 80-82 [Alyayev Yu.G., Vinarov A.Z., Lokshin K.L., Spivak L.G. EHkstrakty *Serenoa repens* v lechenii adenomy predstatel'noj zhelezy i hronicheskogo abakterial'nogo prostatita: rezul'taty kratkosrochnyh (3-mesyachnyh) kursov lecheniya // *Urologiya.* 2007. № 2. S. 80-82 (in Russian)].
32. Saidi S., Stavridis S., Stankov O. et al. Effects of *Serenoa repens* Alcohol Extract on Benign Prostate Hyperplasia // *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* 2017. Vol. 38(2). P. 123-129. doi: 10.1515/prilozi-2017-0030
33. Chiavaroli A., Recinella L., Ferrante C. et al. *Crocus sativus*, *Serenoa repens* and *Pinus massoniana* extracts modulate inflammatory response in isolated rat prostate challenged with LPS // *J Biol Regul Homeost Agents.* 2017. Vol. 31(3). P. 531-541.
34. Boeri L., Capogrosso P., Ventimiglia E. et al. Clinically Meaningful Improvements in LUTS/BPH Severity in Men Treated with Silodosin Plus Hexanic Extract of *Serenoa Repens* or Silodosin Alone // *Sci Rep.* 2017. Vol. 7(1). P. 15179. doi: 10.1038/s41598-017-15435-0
35. Traish A.M. Negative Impact of Testosterone Deficiency and 5α-Reductase Inhibitors Therapy on Metabolic and Sexual Function in Men. // *Adv Exp Med Biol.* 2017. Vol. 1043. P. 473-526. doi: 10.1007/978-3-319-70178-3_22
36. Gupta A.K., Carviel J., Gupta M.A., Shear N.H. Assessing dutasteride-associated sexual dysfunction using the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017. doi: 10.1111/jdv.14728
37. Jun J.E.J., Kinkade A., Tung A.C.H., Tejani A.M. 5α-Reductase Inhibitors for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. // *Can J Hosp Pharm.* 2017. Vol. 70(2). P. 113-119.
38. Di Silverio, Bosman C., Salvatori M. et al. Combination therapy with rofecoxib and finasteride in the treatment of men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH) // *Eur Urol.* 2005. Vol. 47(1). P. 72-79.
39. Falahkhar S., Mokhtari G., Pourreza F. et al. Celecoxib for treatment of nocturia caused by benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Urol.* 2008. Vol. 72(4). P. 813-816. doi: 10.1016/j.urology.2008.04.069
40. Kahokehr S., Vather R., Nixon A., Hill A.G. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *BJUJ.* 2013. Vol. 111(2). P. 304-311. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11559.x
41. Грегори П. Терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы: в фокусе – воспаление (доклад на XVII конгрессе Российского общества урологов, Москва, 8-10 ноября 2017) // *PMЖ.* 2017. №27. С. 2003-2010. https://www.rmj.ru/articles/urologiya/Terapiya_dobrokachestvennoj_giperplazii_predstatelynoy_ghelezy_v_fokuse_vospalenedoklad_professora_Gregori_Roberta_v_ramkah_XVII_kongressa_Rossiyskogo_obschestva_urologov/#ixzz56EYu4m6D. [Gregori R. Terapiya dobrokachestvennoj giperplazii predstatel'noj zhelezy: v fokuse - vospaleniye (doklad na XVII kongressa Rossijskogo obschestva urologov, Moskva, 8-10 noyabrya 2017) // *RMZh.* 2017. №27. S. 2003-2010. https://www.rmj.ru/articles/urologiya/Terapiya_dobrokachestvennoj_giperplazii_predstatelynoy_ghelezy_v_fokuse_vospalenedoklad_professora_Gregori_Roberta_v_ramkah_XVII_kongressa_Rossiyskogo_obschestva_urologov/#ixzz56EYu4m6D (in Russian)].
42. Vela Navarrete. BPH and inflammation: pharmacological effects of Permixon on histological and molecular inflammatory markers. Results of a double blind pilot clinical assay // *Eur Urol.* 2003. Vol. 44(5). P. 549-555.
43. Pauber-Braquet M., Mencia Huerta J.M., Cousse H., Braquet P. Effect of the lipidic lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) on the ionophore A23187-stimulated production of leukotriene B4 (LTB4) from human polymorphonuclear neutrophils // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1997. Vol. 57(3). P. 299-304.
44. Latil A., Libon C., Templier M. et al. Hexanic lipidosterolic extract of *Serenoa repens* inhibits the expression of two key inflammatory mediators, MCP-1/CCL2 and VCAM-1, in vitro // *BJU Int.* 2012. Vol. 110(6). P. 301-307. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11144.x

Современные аспекты фитопрофилактики онкологических заболеваний

Интервью с к.м.н. Дмитрием Александровичем Охоботовым, старшим научным сотрудником отдела урологии и андрологии МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

Редактор РМЖ: Сегодня население нашей планеты живет в условиях постоянного роста онкологической заболеваемости, и, несмотря на появление новых лекарств, активную пропаганду здорового образа жизни и частичное расселение в сельскую местность жителей крупных городов, медицинская статистика ежегодно фиксирует увеличение числа онкобольных по всем основным клиническим направлениям. В этой связи возникает вопрос: что можно предпринять для снижения вероятности возникновения грозного заболевания?



Охоботов Д.А.:

Справедливо замечено, что специфической профилактики онкозаболеваний сегодня практически не существует. Любое событие в нашей жизни может произойти с определенной долей вероятности. Разовьется опухоль или нет — причиной чаще всего будет являться определенное стечение обстоятельств либо сочетание нескольких проонкогенных факторов, каждый из которых способен вы-

зывать спонтанный мутагенез в относительно здоровых тканях, например, воздействие ионизирующих излучений (в т. ч. радиоактивного) или технических жидкостей (например, ракетного топлива гептил), общая стрессовая нагрузка и др. У всех людей разный уровень активности защитных иммунных, антиоксидантных, антистрессовых систем, и одни и те же факторы на разных людей действуют абсолютно по-разному, поэтому специфическую профилактику подобрать очень непросто. Тем не менее существуют постоянные вещи в нашей жизни, которые мы часто не замечаем, но которые мы обязаны использовать для усиления защитного ответа организма на внешние воздействия, в т. ч. как онкопрофилактику. Мы дышим, пьем воду, принимаем пищу, двигаемся, испытываем различные эмоции — все это можно сделать средством онкопрофилактики. Приведу в пример образ жизни моего родственника, который в 1955 г. участвовал в испытаниях ядерного оружия на Новой Земле. Причиной гибели всех матросов боевого расчета, а на флот традиционно отбирали самых здоровых и физически крепких, явились онкологические заболевания. В первую очередь заболевания настигли курящих, затем городских жителей, последним остался командир расчета, всю жизнь проживший в экологически чистой местности

на Вологодчине, на экологически чистом питании и воде, что позволило ему пережить ядерные испытания более чем на 45 лет.

Редактор РМЖ: То есть можно утверждать, что экологические факторы, сбалансированное питание и здоровый образ жизни способны если не предотвратить, то значительно уменьшить риск возникновения грозных заболеваний?

Охоботов Д.А.: Совершенно верно. И основой профилактики должны быть социальные и лечебные факторы. Концентрация населения на ограниченных территориях никак не способствует укреплению здоровья, в частности онкопрофилактике. Сегодня практически у каждого человека есть мобильный телефон, компьютер, у многих имеются автомобили, дома стоят СВЧ-печи — активные источники свободных радикалов, способных повредить молекулы ДНК. Согласно последней переписи населения в 2010 г. в нашей стране всего 13% населения живут в сельской местности. Все остальные — городские жители. Например, каждый 10-й житель страны — москвич. На территории 25×30 км проживают 16,5 млн человек, и еще 3–4 млн ежедневно приезжают в город из области. Многие курят, в знаменитых московских пробках каждый час выбрасываются в атмосферу тонны свинцовых окислов, на территории города 9 действующих ядерных реакторов. Суммарный негативный эффект стрессовой нагрузки даже приблизительно оценить невозможно. В этой связи не может не радовать наметившееся в последние десятилетия стремление населения мегаполисов перебираться за городскую черту, где сохранилось немало экологически здоровых территорий.

Что касается питания, то следует отметить, что наше население оценивает значение алиментарного фактора недостаточно серьезно. Главная угроза состоит в том, что 70% всей пищи, представленной на нашем рынке, по своему минеральному и витаминному составу не соответствует качественным нормам. Насыщение растений минеральными веществами и микроэлементами при созревании происходит за счет специальных бактерий, живущих в области корневых волосков. Но если в почву попадает токсин в виде удобрения, которое используется для повышения выживаемости растений, то бактерии гибнут и накопления питательных минеральных веществ не происходит. В итоге получается продукт, с превосходными внешними качествами, но практически абсолютно бесполезный для организма в лучшем случае, в худшем — вызывающий отравление. Не секрет, что в настоящее время продается огромное количество фруктов и овощей, вызывающих стойкую аллергизацию, особенно у детей, поэтому потребление таких продуктов очень опасно. Еще

в 400 г. до н. э. Гиппократ сказал: «Пусть пища будет вашим лекарством». Сегодня правильное питание является более важным, чем когда-либо. По крайней мере 4 из 10 ведущих причин смерти — болезни сердца, рак, инсульт и диабет — непосредственно связаны с тем, что мы едим. Неправильное питание способствует развитию и других болезней, в т. ч. онкологии. Пример с ожирением наиболее показателен — когда организм пытается количеством потребляемой пищи решить проблему качества питания. В результате он получает избыток белков, жиров и углеводов, килокалорий при скудном пополнении микронутриентного состава, что в итоге приводит к болезням и гибели.

Редактор РМЖ: Эта проблема актуальна во всем мире, недаром качественное питание стоит очень дорого. Создана целая отрасль, занимающаяся производством биологически активных добавок к пище (БАДов) в целях компенсации дефицита микроэлементов и других питательных веществ. В России отношение к БАДам неоднозначное. Негативное восприятие БАДов обуславливают достаточно высокая цена и зачастую некачественный состав предлагаемого продукта. Поясните, как с помощью БАДов можно компенсировать дефицит микронутриентов для профилактики онкозаболеваний?

Охоботов Д.А.: С возрастом происходит постепенное снижение компенсаторных, приспособительных, репаративных клеточных механизмов, активность которых напрямую зависит от микронутриентной насыщенности живых клеток, и оскудение этих резервов приводит к накоплению хронических заболеваний и развитию онкологии. В России знают об этом, но не все знают, насколько все серьезно. Мы привыкли доверять пище, и не ее вина в том, что она сегодня не может в необходимом объеме дать нам то, что нам нужно, поэтому без применения БАДов, к сожалению, будущим поколениям выживать будет очень трудно. Сегодня на нашем рынке 68% БАДов — отечественного производства и 32% — импортная продукция (по структуре экспертиз Роспотребнадзора). Периодически принимает БАД каждый четвертый россиянин. 70% продаж их осуществляется в аптеках. Большинство людей (60%) рассматривают БАДы как дополнение к пище, часть (16%) — как источник витаминов, и некоторые (5%) считают их лекарствами. В печати периодически встречаются сообщения о продуктах, которые в своем составе содержат соединения, способные активно уменьшать проонкогенную нагрузку на органы и ткани. Например, ликопин, который содержится в томатах, активно снижает окислительный стресс, замедляет развитие атеросклероза, а также обеспечивает защиту ДНК, что может предотвращать онкогенез. Эпигаллокатехины зеленого чая обладают способностью защищать организм от различных видов рака, включая рак легких, рак простаты и рак молочной железы. По данным Национального Онкологического Института США, лабораторные исследования на животных показали, что эти катехины деактивируют оксиданты прежде, чем они успевают нанести вред клеткам, уменьшают количество и размер опухолей и препятствуют росту раковых клеток. Индол-3-карбинол, аскорбиген и сульфорафан, содержащиеся в капусте, в т. ч. в брокколи, в десятки раз повышают активность ферментов печени, отвечающих за детоксикацию организма, нормализуют ферментную систему толстого и тонкого кишечника. В настоящее время данные вещества, являясь мощными онкологическими протекторами, используются для производства препаратов, способных

подавлять рост опухолей. Пятнадцать лет назад итальянскими учеными (Пармское исследование) проводились опыты на животных с экспериментально вызванным заболеванием — тяжелой формой рака предстательной железы. У экспериментальных животных, которые вместо воды ежедневно получали концентрированную вытяжку из листьев зеленого чая, обнаруживали снижение активности опухолевого роста, прекращение роста метастазов. Что интересно, в Средней Азии, где активно потребляют зеленый чай, заболеваемость раком простаты одна из самых низких.

Редактор РМЖ: Как сегодня осуществляется профилактика рака простаты?

Охоботов Д.А.: Специфической профилактики развития рака простаты сегодня фактически не существует. Вся профилактика основана на раннем выявлении заболевания, когда возможно оперативное лечение. Пациенты старше 45 лет 1 раз в год должны сдавать анализ крови на простатический специфический антиген (ПСА), эпизодически проходят ультразвуковое исследование (УЗИ) и общаются с урологом, на этом профилактика заканчивается. Данный подход способствует обнаружению заболевания на «операбельной» стадии, но никак не влияет на предотвращение его возникновения. Появление вакцин в виде иммунотерапии, применяющихся при раке почки, дает надежду, что в будущем будут разработаны вакцины и для рака простаты.

Редактор РМЖ: Если говорить о раке простаты как о наиболее распространенном онкологическом заболевании у мужчин, то какие продукты можно рекомендовать пациентам для активной профилактики?

Охоботов Д.А.: Вся проблема в том, что мы не знаем на этапе профилактики, какой именно вариант развития опухоли проявится у каждого конкретного пациента, какова будет степень злокачественности, из каких клеток опухоль будет состоять и, самое главное, когда это событие произойдет. Все очень индивидуально. При диетотерапии принцип шаблонного решения работает недостаточно эффективно. Организм является сбалансированной системой, и сам определяет и добывает из предложенного набора пищи то, что ему необходимо. Питание напрямую влияет на частоту возникновения рака предстательной железы, и если сравнить, например, японцев, живущих на Хоккайдо, с японцами из Сан-Франциско, то у американских жителей шанс получить рак простаты будет в 5 раз выше, чем у среднего жителя Японии. Конечно, можно сказать пациенту, что он должен получать сбалансированное питание с употреблением красного вина (ресвератрол), специями в виде перца чили и чеснока (капсаицин и диалил сульфид), с обязательным включением в рацион помидоров, капусты, брокколи, куркумы (ликопин, сульфорафан, индол-3-карбинол, куркумин) и других продуктов, но никто не знает, какая необходимая доза того или иного вещества потребует данному конкретному организму для создания устойчивого фона онкогенной профилактики, ведь от повышенного потребления данного продукта могут возникнуть непредсказуемые последствия. Поэтому пациент стоит перед выбором: либо ежедневно употреблять в пищу продукты, содержащие вещества для онкопрофилактики в достаточном объеме, либо остановить свой выбор на препарате, содержащем эквивалентную дозу необходимых веществ в 1–2 капсулах, например, на БАДе.

Редактор РМЖ: Какие БАДы сегодня рекомендованы для профилактики рака простаты?

Охоботов Д.А.: Сегодня мы теоретически представляем механизмы действия большинства соединений, проявляющих противоопухолевый эффект. В России зарегистрировано более 7800 БАДов, в состав которых входят те или иные элементы растительной противоопухолевой защиты рака простаты. Например, БАД ПростаДоз (STADA-Нижфарм) содержит в составе эпигаллокатехины (Тэавиго), индол-3-карбинол, антиоксиданты (витамин Е), экстракт плодов пальмы сабаль и другие протекторные вещества (селен, цинк, катехины). В качестве средства, создающего хороший защитный и противовоспалительный эффект, БАД показал себя при лечении хронического простатита и доброкачественной гиперплазии предстательной железы, уменьшая активность воспаления и улучшая качество мочеиспускания у пациентов. Согласно результатам мультицентрового клинического нерандомизированного исследования (наш собеседник — один из исследователей. — *Прим. ред.*), применение ПростаДоза улучшало мочеиспускание, уменьшало выраженность боли, оказывало санационное действие при минимально выраженных побочных реакциях.

Редактор РМЖ: Поясните, пожалуйста, подробнее, в чем уникальность БАДа ПростаДоз, если речь идет об аспектах профилактики рака простаты?

Охоботов Д.А.: Его противоопухолевая активность может быть обусловлена высокой биологической

активностью эпигаллокатехина галлата, который обеспечивает значимую антиоксидантную защиту, спасая клетки от повреждения свободными радикалами кислорода. ПростаДоз оказывает антипролиферативное действие (за счет блокирования ароматазы и Na/K-АТФ-азы), благотворно влияет на обмен веществ, нормализуя регуляцию уровня сахара в крови, обладает противовоспалительным действием. Индол-3-карбинол наряду с экстрактом Тэавиго является сильным антиоксидантом и онкопротектором. Микроэлементы селен и цинк активируют цинковый противовоспалительный каскад, снижают отечность ткани простаты, уменьшают биохимические потери ПСА.

Компоненты ПростаДоза способны оказывать неспецифическое воздействие на некоторые механизмы, влияющие на активность мутагенеза в периферической зоне простаты. Основная ростовая зона стволовых клеток простаты расположена в месте перехода боковых протоков простаты к уретре. Рост клеток идет вдоль базальных мембран, и чем ближе дочерние клетки оказываются к периферической зоне, тем больше дефектов ДНК они накопят, и при достижении критической массы мутагенных локусов возникают условия для формирования первичной раковой опухоли.

Противоопухолевая активность БАДа ПростаДоз в настоящее время изучается многими медицинскими научными центрами, и у него есть все возможности стать первым БАДом, с которого начнется официальная фитопрофилактика рака простаты. Насколько она будет эффективной, покажет время.

сайт
для практикующих
врачей

всегда на связи

www.rmj.ru



Полные тексты статей по заболеваниям мочеполовой системы в разделе «Урология». Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы в разделе «Избранное» после регистрации в личном кабинете!

ПростаДоз®

ЗДОРОВЬЕ ПРОСТАТЫ
БЕЗ СКРЫТЫХ УГРОЗ

СИМПТОМЫ

ПОСЛЕДСТВИЯ



ПРОСТАТОПРОТЕКТОР
НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

**ОНКОПРОТЕКТОРНОЕ
ДЕЙСТВИЕ
ДВУХ КОМПОНЕНТОВ**

- **ЭКСТРАКТ TEAVIGO™**
- **ИНДОЛ-3-КАРБИНОЛ**

• Экстракт плодов *Serenoa Repens*
• Цинк • Селен • Витамин E

МАРКЕТИНГ И ДИСТРИБЬЮЦИЯ: АО «НИЖФАРМ», РФ 603950, Нижний Новгород, ГСП-458, ул.Салганская, 7
Тел.: +7 831 278 8088, факс: +7 831 430 7213. СОГР RU.77.99.11.003.E.005050.06.14.
Имеются противопоказания.

STADA

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Правила оформления статей, представляемых к публикации в РМЖ. Медицинское обозрение

Журнал «РМЖ. Медицинское обозрение» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем направлениям клинической медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлекгией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.

2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.

3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.

4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в п. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины: федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.)

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т.е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему работах необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц.

Во *введении* следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы и обосновать необходимость проведения исследования или наблюдения.

При описании *материала и методов* исследования следует изложить, каким образом был осуществлен набор пациентов (в т.ч. в контрольные группы), указать их возраст, пол и другие характеристики, влияющие на результат, описать методы, аппаратуру (в скобках указать ее производителя и страну или город), а также все процедуры в деталях. Торговое наименование лекарственного препарата и фирму-производителя можно привести в этом разделе в скобках после его международного непатентованного наименования.

Необходимо изложить *результаты* исследования в тексте, таблицах и на рисунках в логической последовательности, не повторяя в тексте данные из таблиц или рисунков. На все приводимые рисунки и таблицы должна быть ссылка в тексте статьи. Следует указывать статистическую достоверность различий полученных результатов.

При *обсуждении* результатов выделяют новые и важные аспекты данного исследования, возможность применения полученных результатов, в т.ч. в дальнейших исследованиях, а также их ограничения. Результаты исследования критически сравнивают с другими исследованиями в данной области.

Заключение и/или выводы работы нужно связать с целями исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений, не подтвержденных фактами.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно ГОСТ Р 7.0.5.-2008. Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблиц и рисунков на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и быть транслитерированы. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Статью из журнала следует оформлять по образцу:

Фамилия, инициалы автора. Название статьи//Название журнала. 2001. Т. 5, № 7. С. 11–23.

Authors Name. Article Title//Journal Title. 2007. Vol. 5 (7). P. 21–54.

Если статья написана коллективом авторов (более 4 человек), ее следует помещать в списке литературы по фамилии первого автора, при этом указывают еще двух авторов, а далее ставить «и др.» (et al.). Если авторов всего 4, то перечисляют все фамилии.

Ссылку на книгу следует оформлять следующим образом: имя автора (имена авторов), название работы, место издания, издательство, год издания, количество страниц.

Для коллективных монографий и сборников добавляется имя редактора (имена редакторов). Монографию, написанную коллективом авторов (более 4 человек), помещают в списке по заглавию книги. Через косую черту после заглавия указывают фамилии трех авторов, а дальше ставят «и др.».

Если описывается фрагмент более крупного документа и имеется указание на конкретный выпуск, том, часть и т.п., то они следуют после года издания. В конце описания — диапазон страниц.

Вид документа (дис., материалы конф., энцикл., сб. ст., избр. тр. и т.п.) помещается после названия, отделяясь двоеточием. Пробела перед двоеточием нет. Одно слово не сокращается («справочник», но «справ. пособие»; «учебник», но «учеб. для вузов»).

Электронные публикации, которым международной организацией International DOI Foundation (<http://www.doi.org>) присвоен цифровой идентификатор объекта (Digital Object Identifier, или doi), описываются аналогично печатным изданиям, с указанием doi без точки после него. В этом случае URL не приводится, поскольку doi позволяет однозначно идентифицировать объект в базах данных, в отличие от сетевого адреса, который может измениться.

Например:

D'Addato A. V. Secular trends in twinning rates// Biosocial Sci. 2007. Vol. 39 (1). P. 147–151. doi:10.1017/s0021932006001337.

Если такого цифрового идентификатора нет, то следует указывать обозначение материалов для электронных ресурсов [Электронный ресурс].

Электронный адрес и дату обращения к документу в сети Интернет приводят всегда.

Например:

Белуос Н.А. Прагматическая реализация коммуникативных стратегий в конфликтном дискурсе [Электронный ресурс]//Мир лингвистики и коммуникации: электрон. научн. журн. 2006. № 4. URL: http://www.tverlingua.by.ru/archive/005/5_3_1.htm (дата обращения: 15.12.2007).

Таблицы должны быть наглядными, компактными и содержать статистически обработанные материалы. Для создания таблиц следует использовать стандартные средства MS Word или Excel. Каждую таблицу нужно набирать через 1,5 интервала на отдельной странице и нумеровать последовательно в порядке первого ее упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь короткое название, а каждый столбец в ней — короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры, расшифрованные в сносках). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Указать, какие статистические параметры использовались для представления вариативности данных, например, стандартное отклонение или средняя ошибка средней арифметической. В качестве рекомендуемой альтернативы таблицам с большим числом данных следует применять графики. Название таблицы и приведенные сноски должны быть достаточны для понимания представленной в таблице информации без чтения текста статьи.

Рисунки должны быть представлены и в тексте, и самостоятельными файлами и удовлетворять следующим требованиям: расширение файла *.tif, *.jpg, *.png, *.gif; разрешение — не менее 300 dpi (пиксели на дюйм); рисунок должен быть обрезан по краям изображения; ширина рисунка — от 70 до 140 мм, высота — не более 200 мм.

Диаграммы и графики должны быть редактируемыми, черно-белыми или цветными. В гистограммах допустимо чередовать сплошную заливку и узор (штриховка, ромбики и т.п.), в графиках — использовать хорошо различимые маркеры и пунктиры. Все цифровые данные и подписи должны быть хорошо различимы. Каждый рисунок следует сопровождать краткой подписью, которая вместе с приведенными на рисунке обозначениями должна быть достаточной для того, чтобы понять представленную на рисунке информацию без чтения текста статьи.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru



Раннее
ЛЕЧЕНИЕ
аденомы
предстательной
железы



ЛСР 00623710-010710

129272, г. Москва, ул. Трифоновская, д. 47, стр. 1. Тел./факс: +7 495 276 1571
www.materiamedica.ru | Горячая линия: +7 (495) 681 0930, +7 (495) 681 9300



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ЗА ПОЛНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ
ОБРАТИТЕСЬ К ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

НОВАЯ ЭРА ДОЛГОГО СЕКСА



Подробная информация
на www.primaxetin.ru

и интернет-сервисах:

www.apteka.ru
www.eapteka.ru

www.piluli.ru
www.zdravcity.ru

- Увеличивает продолжительность полового акта до 3 раз¹
- Без синдрома отмены²
- Прием по необходимости 1 раз в сутки²



obc pharm

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

¹ McMahon CG, Althof SE, Kaufman JM et al. (2011). Efficacy and safety of dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: integrated analysis of results from five phase 3 trials. The Journal of Sexual Medicine 8: 524–39. ² Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Примаксетин®. АО «ФП «Оболенское». Россия, Московская область, пос. Оболенск. Тел: (4967) 36-01-07. Регистрационное Удостоверение ЛП-003857 от 27.09.2016.