

Содержание

УРОЛОГИЯ

Урология в Украине: основные достижения, стратегии развития и перспективы
А.Ф. Возианов, И.И. Горпинченко 5

Лікувальні аспекти ведення пацієнтів з уролітіазом 11

Возможности рациональной терапии гиперплазии предстательной железы
С.Н. Шамраев 18

Инфекции мочевыводящих путей: современное состояние проблемы
С.П. Пасечников 22

АНДРОЛОГИЯ

Комплексное лечение мужчин с неспецифическими воспалительными заболеваниями половых органов с использованием препарата селективных фитомолекул™ Афлазин™
И.И. Горпинченко, Ю.Н. Гурженко, А.М. Корниенко и др. 26

СЕКСОЛОГИЯ

Лечение эректильной дисфункции у мужчин с метаболическим синдромом 52

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Анальгетики-антипиретики: безопасность при медицинском применении
А.П. Виктор, Т.Л. Шевченко, О.В. Кашуба 32

Гендерные особенности восприятия и лечения болевого синдрома
М.О. Арефьева, В.Н. Халтагарова, И.В. Шимелис 46

Возможна ли полноценная эрекция при лечении артериальной гипертензии? 63

РЕПРОДУКТОЛОГИЯ

Эффективность препаратов Serenoa repens у мужчин, страдающих бесплодием и снижением потенции
П.Н. Веропотвелян, И.Е. Вишневский, Н.П. Веропотвелян и др. 57

ОНКОЛОГИЯ

Простатспецифический антиген в диагностике рака предстательной железы
А.С. Переверзев 65

ПУТЕШЕСТВИЕ В ИСТОРИЮ

Николай Богораз — пионер фаллопластики..... 73

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Анонс 10

Книжная полка 77

Медичні журнали для лікаря-практика

Рациональная фармакотерапия
96488
<http://rpht.com.ua>



Нейро News:
психоневрология и нейропсихиатрия
96489
<http://neuro.health-ua.com>

Практична ангіологія
94976
<http://angio.health-ua.com>



Клінічна імунологія.
Алергологія.
Інфектологія
94977
<http://kiai.com.ua>

Острые и неотложные состояния в практике врача
95403
<http://emergency.health-ua.com>



Дитячий лікар
37812
<http://d-l.com.ua>

Медицинские аспекты здоровья женщины
95404
<http://mazg.com.ua>



Адреса:
вул. Світлицького, 35А,
м. Київ, 04123
Тел.: (044) 391-31-40

Учредитель

Игорь Иванченко

Руководитель проекта

Татьяна Артюнина

Издатель

«Медицинские аспекты
здоровья женщины»

Генеральный директор

Анастасия Чаплыженко

Медицинский директор

Валерий Кидонь

Отдел рекламы

Анастасия Чаплыженко
Chaplyzhenko@id-zu.com

Шеф-редактор

Мария Арефьева
m_arefyeva@inbox.ru
arefyeva@id-zu.com

Ответственный секретарь

Алла Яворская

Медицинские редакторы

Ольга Жигунова
Марина Малей

Литературные редакторы

Елена Заболотная
Алла Яворская

Дизайн/верстка

Андрей Драган

Начальник производственного отдела

Ивалин Крайчев

Отдел подписки
(044) 391-31-40
ragubec@id.zu.com

Регистрационное свидетельство
КВ № 14098-3069Р от 19.05.08

Подписано в печать 30.03.11
Заказ № 30/03
Печать — ООО «Издательский дом
«Аванпост-Прим».
03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3

Тираж 10 000 экз.

Редакция может публиковать материалы,
не разделяя точки зрения авторов.
За достоверность фактов, цитат, имен,
географических названий и иных сведений
отвечают авторы. Статьи с пометкой [Р]
публикуются на правах рекламы.
Ответственность за содержание рекламных
материалов несет рекламодатель.
Перепечатка материалов допускается только
с разрешения редакции.
Рукописи не возвращаются и не рецензируются.

Адрес редакции:
04123, г. Киев,
ул. Светлицкого, 35а, 2-й этаж
тел/факс: (044) 391-31-41

© Иванченко И.Д., 2006.

Редакционная коллегия

Берадзе Тина Игоревна

психиатр, психотерапевт, медицинский психолог,
президент Международного центра «Психическое здоровье»,
директор по международным связям Ассоциации психиатров Украины

Бигер Давид

профессор Государственного медицинского центра «Тел Ашомер Шеба»,
медицинский центр «Ассута», Израиль

Бойко Николай Иванович

д.мед.н. профессор Национального медицинского университета
им. А.А. Богомольца,
президент Украинской ассоциации андрологии и сексуальной медицины

Веропотвелян Петр Николаевич

к.мед.н., заведующий отделением патологии репродуктивной функции человека
Республиканского центра медицинской генетики и пренатальной диагностики,
г. Кривой Рог

Викторов Алексей Павлович

д.мед.н., профессор, заведующий отделом клинической фармакологии лаборатории
функциональной диагностики ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско
НАМН Украины»

Гаврилюк Анна Мирославовна

к.б.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии
Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого

Горпинченко Игорь Иванович

член-корреспондент НАМН Украины, д.мед.н., профессор, генеральный директор
Украинского института сексопатологии и андрологии, руководитель клиники
сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины»,
президент Ассоциации андрологов и сексологов Украины

Иванов Дмитрий Дмитриевич

д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой нефрологии
Национальной медицинской академии последиplomного образования
им. П.Л. Шупика

Лутай Михаил Илларионович

д.мед.н., профессор, руководитель отдела атеросклероза и ишемической болезни
сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско НАМН Украины»

Мавров Геннадий Иванович

д.мед.н., профессор, директор ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН
Украины», заведующий кафедрой дерматовенерологии Харьковской медицинской
академии последиplomного образования

Пасечников Сергей Петрович

д.мед.н., профессор, заведующий отделом воспалительных заболеваний
ГУ «Институт урологии НАМН Украины»

Переверзев Алексей Сергеевич

д.мед.н., профессор кафедры урологии
Харьковской медицинской академии последиplomного образования

Рагченко Владимир Александрович

д.мед.н., профессор, заместитель директора по научной работе Института
патологии позвоночника и суставов им. М.И. Ситенко НАМН Украины

Стаховский Эдуард Александрович

д.мед.н., профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель
научно-исследовательского отделения пластической и реконструктивной
онкоурологии Национального института рака НАМН Украины

Тронько Николай Дмитриевич

член-корреспондент НАН и АМН Украины, д.мед.н., профессор,
директор Института эндокринологии и обмена веществ
им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины

Яворская Валентина Алексеевна

д.мед.н., профессор кафедры невропатологии и нейрохирургии
Харьковской медицинской академии последиplomного образования

Урология в Украине: основные достижения, стратегии развития и перспективы

В Одессе в сентябре 2010 г. состоялся съезд Ассоциации урологов Украины, в котором принимали участие ведущие специалисты страны и зарубежные гости. Съезд проходил в виде пленарных и секционных заседаний, где обсуждались самые актуальные вопросы, касающиеся современной урологии, достижений и перспектив ее развития. Также было представлено много стендовых докладов. Практически все докладчики отмечали, что в Украине за последние годы урология как наука очень продвинулась в своем развитии. Так, на практике стали более активно использовать мировой передовой опыт и современные научно-технические разработки, улучшились показатели работы урологической службы. Масштабные научные форумы, каковым является данный съезд урологов, чрезвычайно важны для специалистов, поскольку дают возможность поделиться собственными знаниями с коллегами и получить ответы на актуальные вопросы, возникающие в практической деятельности врача-уролога.



Пленарное заседание съезда урологов открыл д.мед.н., профессор, академик АМН Украины, президент Ассоциации урологов Украины, директор ГУ «Институт урологии НАМН Украины» А.Ф. Возианов. Он сообщил слушателям о состоянии урологической службы

в Украине на современном этапе, ее достижениях и перспективах, направлениях развития в ближайшем будущем.

Докладчик отметил, что за последние 20 лет в в показателях работы урологической службы наметился сдвиг, который свидетельствует об улучшении показателей в отрасли. Это дало возможность выявить слабые места и недостатки в организации урологической помощи и обозначить дальнейшую стратегию развития урологии в нашей стране.

За последние 10 лет произошли определенные изменения в структуре урологической патологии. Так, по данным статистики, уровень урологической заболеваемости инфекционного генеза снизился (в 2-4 раза), а мочекаменной болезни и доброкачественной гиперплазии простаты, наоборот, повысился. При этом настораживает тот факт, что эти заболевания носят рецидивирующий характер. Вследствие этого могут повышаться показатели инвалидизации и

смертности. Также вызывает беспокойство то, что в последние годы резко увеличилось число регистрируемых случаев мужского бесплодия (с 17,2 до 31,5 случая на 100 тыс. человек взрослого населения).

А.Ф. Возианов подчеркнул, что на современном этапе крайне важно разработать и внедрить в национальном масштабе программы скрининга онкологических заболеваний (рака простаты) у мужчин.

Как один из основных положительных моментов, касающихся состояния урологической службы в Украине, докладчик отметил повышение показателя пятилетней выживаемости среди онкологических пациентов в течение последних лет, что свидетельствует о достижениях в использовании методик консервативного и хирургического лечения. Также позитивным моментом является то, что при почти двукратном повышении оперативной активности в период за 2000-2009 гг. (операции на почках и мочевыводящих путях) послеоперационная смертность снизилась на 62,5%.

По мнению академика Возианова, перспективами развития урологической службы в Украине являются разработка новых методов хирургического лечения и диагностических методик, а также улучшение показателей работы фармацевтической отрасли. Так, в течение ближайших двух десятилетий ожидается появление более эффективных ингибиторов ангиогенеза, ингибиторов киназ и антагонистов факторов роста, которые применяются в лечении различных новообразований мочеполовой системы. Кроме того, докладчик отметил, что внедрение и более широкое использование лапароскопических методик операций (в т.ч. с применением робототехники), а также расширение списка показаний к проведению таких операций открывают новые перспективы в урологии.



Доклад на тему «Новые вехи в развитии сексологии» представил д.мед.н., профессор, генеральный директор Украинского института сексологии и андрологии, руководитель клиники сексopatологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины» И.И. Горпинченко, в котором были изложены сведения о сексологии как в историческом аспекте, так и новейшие ее достижения на современном этапе.

Что такое сексология? Чем отличается сексология от других дисциплин? Как она перекликается с андрологией и в чем ее специфичность? Сексология — это интегральная наука, предметом изучения которой является и мужчина, и женщина, т.е. супружеская или сексуальная пара. Данная дисциплина имеет свою историю, в которой условно можно выделить несколько периодов развития.

Периоды развития сексологии

- *Доисторический* (1 млн-100 тыс. лет до н.э.). Начальный этап развития культуры, первые ее проявления, в которых находили отражение особенности поведения мужчины и женщины. В первобытном обществе сексуальное поведение объединяло мужчину и женщину в группу, семью, непосредственно с ним связано рождение детей и продолжение рода. Все эти явления находят отражение в наскальной живописи.
- *Период наблюдения и донаучных исследований* (китайская, индийская, арабская культуры). Возникновение различных мифов о сексе и сексуальности; некоторые из них дожили до наших дней, однако не имеют под собой научного обоснования.
- *Этап досексологических знаний* (XIX век) — достаточно благоприятный период, когда развитие многих наук и дисциплин способствовало накоплению знаний, которые оказали существенное влияние на формирование сексологии как новой дисциплины.
- *Период сексологических знаний*. Понятие «сексология» впервые ввел в 1907 г. немецкий врач-дерматолог и сексолог Иван Блох в монографии «Сексуальная жизнь нашего времени» (*Das Sexualleben unserer Zeit*). В предисловии к своей книге автор определяет сексологию как междисциплинарную отрасль научного знания. При этом уже тогда отмечалось, что «фундаментом» для становления сексологии является не только биология, но и взаимосвязь между культурой, этносом, социологией, взаимодействием которых с медициной и привело к появлению новой науки.
- *Наивно-механистический период*. Влияние представлений, господствовавших в то время, ощущается и по сей день, поскольку у урологов до сих пор бытует мнение, что наличие локальной патологии мужских половых органов напрямую обуславливает появление сексуальной дисфункции. Однако современные знания в этой области говорят о том, что проблема появления нарушений сексуальной функции чаще всего лежит далеко за плоскостью одного только лишь урологического диагноза.
- *Энциклопедический этап* характеризуется накоплением знаний.
- *Параметрический период*. Любая наука переживает новый виток развития после того, как обогащается эффективными методами диагностики.

В настоящее время сексология переживает период, когда в науке используется системный подход, для которого характерно рассмотрение сексуальности с точки зрения структурного анализа. Основоположниками данного подхода являются Г.С. Васильченко и В.В. Кришталь.

С возникновением сексологии предметом ее изучения являлись не отдельно взятые женщина или мужчина, а особенности их взаимоотношений. С точки зрения докладчика, деление сексологии на «мужскую» и «женскую» неоправданно и является весьма условным, поскольку следует говорить о сексуальных расстройствах супружеской или сексуальной пары. Так, когда идет речь о нарушениях эрекции, необходимо отметить, что это только лишь один из механизмов, который чаще всего выходит из строя. На самом деле множество людей с такой патологией живет очень счастливо, ведь их отношения строятся на взаимопонимании. Поэтому мы всегда должны помнить, что проблемы касаются обоих партнеров, и именно это является объектом изучения.

Внедрение объективных методов оценки различных показателей, определяющих половую функцию, является важным этапом в развитии сексологии. Вполне закономерно и объяснимо желание врачей-урологов и сексологов определить параметры, с помощью которых можно было бы измерить сексуальность человека (например размеры полового члена, его твердость, длину и т.д.). В связи с применением объективных методов диагностики появляются принципиально новые взгляды на роль психического, соматического и соматогенного факторов в этиологии сексуальных расстройств. Так, в учебниках и руководствах, написанных 20 лет назад, сказано, что около 80-90% сексуальных расстройств являются психогенными (так называемая психогенная половая дисфункция). Такие взгляды на природу половой дисфункции были обусловлены тем, что врачи-сексологи при постановке диагноза чаще всего вынуждены были опираться на данные анамнеза (собранного со слов пациента) и ориентироваться на довольно субъективные сведения, напрямую зависящие от того, как именно пациент рассказывает о себе, чему он придает значение в развитии сексуального расстройства. С внедрением в сексологию современных и объективных методов диагностики (определение уровня гормонов, их соотношения, измерение кровотока в половом члене, определение различных видов чувствительности и др.) произошла переоценка взглядов на этиологию и патогенез сексуальной дисфункции. Так, в настоящее время считается, что до 60% случаев развития полового расстройства имеют соматическую природу.

Безусловно, революцией в сексологии явилось открытие виагры. Так, трактовка механизма образования и роли оксида азота в появлении эрекции — это переворот не только в сексологии, но и вообще в медицине. В результате этого открытия

изменилось отношение людей к сексу. Стало понятно, что о половой жизни и связанных с ней проблемах, равно как и о путях их решения, необходимо говорить открыто. Ведь проблемы реально существуют. Например, по результатам исследований, проведенных в США, в настоящее время от эректильной дисфункции (ЭД) страдает около 150 млн мужчин (16%), а в течение ближайших 25 лет этот показатель может удвоиться (Mckinlay, 2000). При этом лишь 10% пациентов обращается за помощью к специалистам (урологам, андрологам). Остальные 90% больных не охвачены вниманием врачей и пытаются самостоятельно решать свои проблемы. Открытие механизмов действия оксида азота не только вызвало большой интерес общественности, но и побудило специалистов к изучению механизмов возникновения эрекции на биохимическом, генетическом, молекулярном уровнях. На сегодняшний день есть все основания полагать, что научные изыскания, связанные с применением виагры, будут продолжены.

Кроме того, в последние годы появилось много исследований, касающихся роли секса в жизни человека. Так, проведенный недавно глобальный опрос относительно качества секса показал, что 57-58% респондентов не удовлетворены их сексуальной жизнью, и с возрастом это число увеличивается. Так, в возрастной группе от 25 до 39 лет половой жизнью не удовлетворены 53% мужчин и 54% женщин, в группе от 40 до 59 лет – 59 и 61%, от 60 до 74 лет – 62 и 63% соответственно.

При этом каждый второй мужчина не получает полного удовлетворения от секса, каждый четвертый заинтересован в улучшении сексуальной жизни, а 36% мужчин сообщили, что они не всегда могли достичь и удержать на необходимом уровне эрекцию во время полового акта.

И.И. Горпинченко в своей лекции также отметил наиболее актуальные проблемы, касающиеся половой дисфункции. По данным ряда исследований, около 64% мужчин во всем мире считают, что достаточная твердость полового члена в состоянии эрекции очень важна для достижения сексуального удовлетворения. Менее всего этим вопросом озабочены немцы (48% мужчин), более всего – жители Бразилии (98%). Интерес к этой проблеме способствовал появлению различных шкал для оценки качества эрекции. Кроме того, R. King et al. (9-th Congress of the European Society for Sexual Medicine, 2006, Vienna, Austria) показали, что удовлетворенность половой жизнью и любовными отношениями, а также общим состоянием здоровья напрямую зависит от твердости эрекции; причем это касается обоих партнеров.

По мнению докладчика, такой механистический подход к оценке роли твердости полового члена в достижении сексуального удовлетворения не вполне уместен, поскольку в этом вопросе гораздо важнее ощущение счастья, чувство величайшего удовольствия, гармонии и т.д. Кроме того, существуют дру-

гие, не менее важные, показатели, характеризующие сексуальность человека. Поэтому данные вышеупомянутого исследования необходимо рассматривать и с другой точки зрения, т.е. можно допустить, что существует обратная связь, и именно любовь влияет на качество эрекции. Ведь если мужчину и женщину объединяет чувство любви, возможно, именно это является необходимым условием возникновения полноценной эрекции.

Кроме того, согласно результатам опросов, для 93% мужчин продолжительность сексуального наслаждения и длительность эрекции одинаково важны. Однако до 2009 г. основной акцент в лечении сексуальной дисфункции делали лишь на достижении достаточной твердости полового члена при эрекции.

Длительность эрекции (ДЭ) – период времени, в течение которого удерживается эрекция достаточной выраженности для осуществления полового акта.

Измерение ДЭ производится с момента достижения необходимой выраженности эрекции полового члена для введения во влагалище и до последующего изъятия из него.

Увеличение ДЭ – необходимое условие для более продолжительного полового акта и важный показатель эффективности лечения ЭД. Так, средняя длительность полового контакта у мужчин, не страдающих ЭД, колеблется в пределах от 9,2 до 10,1 мин. Результаты исследований показали, что мужчины испытывают наибольшее удовольствие от секса, который длится > 10 мин.

Согласно данным опроса, проведенного среди сексопатологов, продолжительность полового акта 7-13 мин была определена как наиболее желательная. По мнению специалистов, половой контакт в течение 10-30 мин определялся как слишком длительный, 1-2 мин – чрезвычайно короткий.

В недавно проведенном исследовании ENDURANCE изучали эффективность варденафила (левитры, Bayer) – ингибитора фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) у мужчин с ЭД. ДЭ определяли как время от момента появления эрекции с достаточно твердым состоянием для вагинальной пенетрации (пуск секундомера) до момента извлечения полового члена после успешного завершения полового акта (остановка секундомера). ENDURANCE было первым клиническим исследованием, в котором изучалась ДЭ, достаточная для успешного завершения полового акта, и где она выступала первичной контрольной точкой оценки эффективности лечения ЭД. При этом было установлено, что применение левитры способствовало увеличению ДЭ в 2-3 раза (в сравнении с плацебо), приводящему к увеличению количества успешных половых актов, завершившихся оргазмом и удовлетворенностью сексуальными отношениями в целом. Кроме того, левитра имеет благоприятный профиль безопасности и эффективности у пациентов с ЭД даже при наличии сопутствующих заболеваний, таких как

сахарный диабет (СД), сердечно-сосудистая патология, абдоминальный тип ожирения.

Следующей проблемой, с которой специалистам приходится сталкиваться в своей практике, является преждевременная эякуляция (ПЭ), распространенность которой составляет 20–30%. Вместе с тем лишь 1–12% мужчин обращаются с этой проблемой за медицинской помощью. Это свидетельствует о том, что такие пациенты часто адаптируются к ситуации, находя общий язык с сексуальной партнершей. С точки зрения И.И. Горпинченко, в ближайшее десятилетие в сексологии должен произойти прорыв в решении этой проблемы.

ПЭ — это состояние, когда мужчина не способен контролировать продолжительность полового акта, достаточную для сексуального удовлетворения обоих партнеров (МКБ 10). Таким образом, сексуальное расстройство — это, прежде всего, нарушение взаимной адаптации партнеров. Однако если между партнерами существуют любовь и взаимопонимание, они приспосабливаются к любым особенностям секса. Именно в тот момент, когда партнеры в силу тех или иных причин перестают адаптироваться, они вынуждены обратиться за помощью к сексологу (*Journal of Sexual Medicine*).

Ускорение эякуляции обусловлено такими факторами:

- повышенной возбудимостью спинального уровня регуляции эякуляции;
- патологической афферентной импульсацией со стороны рефлекторных зон половых органов;
- патологической импульсацией из надсегментарного уровня регуляции (при наличии вегетативных и эмоциональных нарушений);
- патологической импульсацией из коры головного мозга вследствие формирования устойчивого патологического условного рефлекса (вегетативные и эмоциональные нарушения отсутствуют);
- гиперпролактинемией.

Лечение ПЭ

- Местная терапия (использование презервативов с анестетиками, мазей с местноанестезирующими средствами) — позволяет увеличить время полового контакта в среднем на 30%. При отказе от дальнейшего лечения возникает полный регресс ПЭ.
- Секс-терапия (техника сжимания по Мастерсу и Джонсону, техника «стоп-старт» Джеймса Семанса). Эти методы следует применять один раз в день по 15–30 мин, несколько раз в неделю.
- Фармакотерапия (нейролептики, производные бензодиазепа, α -адреноблокаторы, ингибиторы ФДЭ-5).
- Хирургическое лечение (обрезание [циркумцизия], пересечение чувствительных нервов полового члена с последующим их сшиванием).

На сегодняшний день золотым стандартом этиопатологического лечения ПЭ является использование

селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) (Colpi G., Weidner W., Jungwirth A. et al., 2004). Существует три подтипа рецепторов серотонина (5-гидрокситриптамина) — 1A, 1B, 2C, которые, как предполагается, оказывают влияние на эякуляцию.

Применение СИОЗС повышает содержание серотонина как в синаптической щели нейронов головного мозга, так и вокруг соматодендрических серотонинергических рецепторов подтипа 1A в клетках организма. Повышение уровня серотонина приводит к изменению чувствительности пре- и постсинаптических серотонинергических рецепторов всех подтипов, влияя тем самым на экспрессию генов. Поскольку механизм их действия изучен недостаточно, требуется проведение исследований в этом направлении. Также до сих пор не исследовано, почему не все СИОЗС способны одинаково ингибировать эякуляцию. Поэтому необходимо дальнейшее изучение механизмов действия препаратов этой группы с целью успешного клинического их применения у пациентов с ПЭ.

Целью исследования, представленного в докладе, являлось изучение эффективности ингибиторов ФДЭ-5 и сертралина в комплексном лечении больных ЭД и ПЭ. Для этого использовали базовую терапию (повышение частоты половых актов, местное лечение, психотерапию, секс-терапию с применением техник Мастерса и Джонсона или Джеймса Семанса, противовоспалительную терапию по показаниям) и патогенетическую (применение сертралина 50 мг 1 раз в сутки, ингибиторов ФДЭ-5 2–3 раза в неделю). Результаты лечения представлены в таблице.

Таблица. Лечение пациентов с ЭД

Стадия	Средняя длительность полового акта, мин	Улучшение качества половой жизни (международный индекс эректильной функции)
До лечения	1,6 ± 0,2	2,2
После лечения	6,8 ± 1,2	6,8

По мнению И.И. Горпинченко, еще одним прорывом в сексологии в последнее десятилетие являются достижения в изучении механизмов старения человека и определение так называемого патологического климакса у мужчин (частичного андрогенного дефицита) как причины появления сексуальных расстройств. Следует напомнить о том, что этот процесс генетически детерминирован, и его наступление закономерно и неизбежно. Проблема заключается в том, что у части людей по тем или иным причинам старение начинается внезапно, причем оно происходит гораздо быстрее и более болезненно. У некоторых мужчин, напротив, это происходит медленно и сбалансированно — постепенно

снижается интеллект и продуктивность мышления, исчезает активный интерес к окружающему миру и сексуальной жизни. При этом возрастные изменения протекают органично и безболезненно. Частичный андрогенный дефицит у стареющих пациентов — это состояние, при котором уровень свободных андрогенов резко снижается, обуславливая клинические проявления климакса, что в свою очередь приводит к возникновению ряда изменений в организме. В настоящее время проблемам старения и позднего гипогонадизма у мужчин уделяется много внимания — ежегодно в Европе проводятся заседания научных обществ и конференции, посвященные основным аспектам и проблемам старения и заболеваниям, характерным для этого периода жизни.

Поздний гипогонадизм — это клинико-биохимический синдром, связанный с возрастом и характеризующийся низким уровнем андрогенов с/без снижения чувствительности рецепторов к ним, что сопровождается существенным изменением качества жизни и неблагоприятно влияет на функцию многих органов (рисунок).

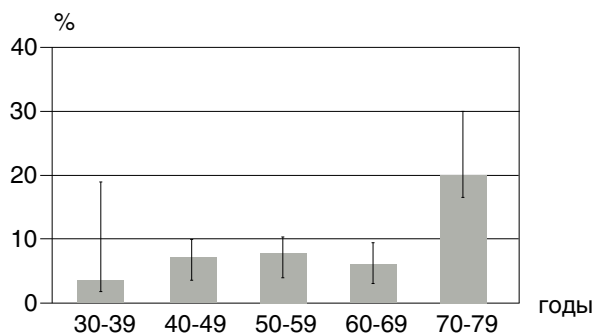


Рисунок. Распространенность проявлений дефицита тестостерона у мужчин в разных возрастных группах (%) (Araujo et al., 2007)

Одним из ярких проявлений гипогонадизма вообще и в частности позднего гипогонадизма у мужчин является ожирение. В последние годы распространенность этого заболевания среди мужчин повысилась в сравнении с женщинами. Так, ожирением (индекс массы тела [ИМТ] > 30) страдают 34% мужчин и 30% женщин, а тяжелым ожирением (ИМТ > 40) — 82 и 56% соответственно.

Касаясь вопроса андрогенного дефицита у мужчин, важно упомянуть ишемическую болезнь сердца (ИБС) как кардиальное проявление патологического климакса у мужчин. Так, в возрасте старше 45 лет распространенность ИБС среди мужчин выше в сравнении с женщинами (Center for Disease Control Statistics, 2003). Кроме того, 64% мужчин с ЭД имеют хотя бы одно или более сопутствующих заболеваний (артериальную гипертензию, ИБС, гиперхолестеринемия, СД, депрессию).

С возрастом концентрация общего и свободного тестостерона снижается (причем содержание последнего снижается намного быстрее), а глобулина, связывающего половые гормоны, — медленно повышается. При этом уровень тестостерона снижается

равномерно и постепенно, независимо от половой конституции. Однако поскольку концентрация этого гормона у мужчин со слабой половой конституцией изначально ниже, то критически низкие значения его содержания у таких пациентов достигаются раньше, и к 40 годам эти больные имеют вышеуказанные проблемы со здоровьем. Таким образом, от возникновения ранней сексуальной дисфункции в определенной степени застрахованы мужчины с более слабой половой конституцией.

Так, по результатам опроса среди 353 урологов и эндокринологов из шести стран мира (Германия, Испания, Великобритания, Бразилия, Корея, Саудовская Аравия), наиболее типичными клиническими проявлениями дефицита тестостерона в организме мужчины являются: ЭД (51%), усталость (39%), мышечная слабость, снижение силы (17%), ухудшение общего самочувствия и настроения, депрессия (14%), уменьшение мышечной массы (9%), потеря волос (9%), инсулинорезистентность и СД 2-го типа, остеопороз, угнетение гемопоэза, сердечно-сосудистые расстройства, приливы жара, абдоминальное ожирение, нарушение метаболизма.

Принципы применения гормонотерапии в сексопатологии и андрологии

1. Обоснованность гормонотерапии.
2. Предварительная санация органов, в которых происходит обмен андрогенов.
3. Начальную коррекцию гормональных нарушений необходимо проводить негормональными средствами.
4. Гормонотерапию всегда следует начинать со стимуляции, но при условии удовлетворительной резервной функции яичек.
5. Применение этого метода лечения показано лишь при резко выраженной недостаточности эндокринных желез.
6. Индивидуальный подход.
7. Строгий клинико-лабораторный контроль.

Значительным достижением сексологии на современном этапе является оценка роли сексуальности и «прорыв» в женской сексологии. Сексуальность — это особое качество, которое делает человека привлекательным для лиц противоположного пола; категория индивидуальности, объединяющая мировоззрение и мировосприятие, семейные, культурно-этнические, религиозные традиции, обобщенные в опыте каждого человека, трансформированные в проявления личности; она свидетельствует о степени свободы и является критерием качества жизни (Горпинченко И.И., Ромашенко О.В., 2005).

В последнее десятилетие отмечено сближение мужского и женского сексуальных «сценариев» путем переориентации женщин на традиционные «мужские образы» в силу изменения социальных ролей в современном обществе.

По данным анкетирования 1384 мужчин и женщин, проведенного в 2004 г. American Association of Retired Persons, сексуальность и качество жизни тесно взаимосвязаны. Несмотря на то, что с годами

значення сексуальності знижується, около 40% мужчин и более 10% женщин старше 75 лет придают ей большое значение.

При обследовании 1197 пациенток в возрасте от 18 до 62 лет установлено, что 493 (41,2 %) из них хотели бы чаще иметь интимную близость, 698 (58, 3%) — чаще испытывать оргазм, 485 (40, 5%) — иногда имитировали оргазм, а 394 (32, 9%) — изменяли своим постоянным партнерам (Горпинченко И.И., Ромащенко О.В., 2005).

Вместе с тем частота сексуальной дисфункции среди женщин 18-25 лет составляет 28,9%, 26-35 лет — 34,8%, 36-49 лет — 41,4%, 50-62 лет — 58,5%.

Нарушение половой функции у пациенток коррелирует со стрессовым фактором, экономической нестабильностью, ухудшением соматического и гинекологического здоровья. Сексуальная дисфункция у женщин разных возрастных групп ассоциирована с разочарованием, снижением самооценки, угнетением, низким качеством жизни, дисгармонией половых отношений.

Подводя итоги всему вышесказанному, докладчик отметил наиболее знаковые события, происшедшие в сексологии в течение последних лет.

- Сексуальность признана одной из человеческих ценностей в современном обществе, что обусловило общественный и научный интерес к этому вопросу.
- Сексология как наука обогатилась объективными методами диагностики сексуальных расстройств.
- Произошел пересмотр взглядов на роль психического и соматического факторов в патогенезе сексуальной дисфункции.
- Были накоплены статистические данные относительно распространенности сексуальных расстройств и особенностей их проявлений при различных заболеваниях.
- Произошла необратимая «медиализация» сексологии. Лекарственные средства для терапии различных видов половых расстройств появились в свободной продаже и зачастую принимаются пациентами без необходимого врачебного контроля.
- Отмечаются изменения традиционных «сценариев» мужского и женского сексуального поведения и либерализация сексуальных отношений.

Подготовила Ольга Ерко

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Державне управління справами ДУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС Українська асоціація андрології та сексуальної медицини

Шановні колеги!

Запрошуємо вас на науково практичну конференцію з міжнародною участю **«Актуальні питання андрології та урології»**, що буде проходити **26-27 травня 2011 р.** в Києві за адресою: ДУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС, вул. Верхня, 5.

Конференція присвячена питанням лікування захворювань сечовидільної системи, використанню малоінвазивних методів в урології, сексуальних розладів, чоловічого безпліддя, захворювань чоловічих статевих органів, інфекціям, що передаються статевим шляхом, та ін.

Запрошуються урологи, андрологи, сексопатологи, лікарі, які займаються розладами органів сечостатевої системи.

У роботі конференції візьмуть участь провідні вітчизняні та зарубіжні фахівці.

У рамках даного заходу будуть організовані майстер-клас з малоінвазивної урології та генітальної хірургії та виставка-презентація фармацевтичних препаратів і медичного устаткування провідних фармкомпаній.

Кількість учасників конференції обмежена, тому підтвердження щодо вашої участі просимо надіслати заздалегідь за e-mail: andrology@ua, zhura_67@yahoo.com.

Тези доповідей і матеріали для публікації в журналі «Андрологія та сексуальна медицина», а також відеоматеріали приймаються до 1 травня 2011 р. за адресою: ДУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини», вул. Верхня, 5, Київ, 01014 або за e-mail: andrology@i.ua, zhura_67@yahoo.com.

Вкажіть, будь ласка, ім'я, прізвище і місто. Це допоможе заощадити ваш час у день реєстрації.

Реєстраційний внесок — 400 грн.

Телефони для довідок:

044-254-68-31, 044-254-68-04, 067-509-07-87, 067-670-89-51

Президент Української асоціації андрології та сексуальної медицини, професор М.І. Бойко

Завідувач відділу малоінвазивної хірургії ДНЗ «НПЦ ПКМ» ДУС, доцент А.З. Журавчак

Лікувальні аспекти ведення пацієнтів з уролітіазом

Вашій увазі пропонується огляд сучасних рекомендацій (2009) щодо ведення пацієнтів з уролітіазом, розроблених спеціалістами відділення урології Південно-західного медичного центру Техаського університету (Даллас, США).

Згідно з мінералогічною класифікацією, близько 60-80% всіх ниркових каменів — це неорганічні сполуки кальцію: кальцій-оксалатні (веделіт, вевеліт) і кальцій-фосфатні (вітлокит, брушит, апатит, гідроксиapatит). Камені зі сечової кислоти (СК) (дигідрат СК) і солей СК (урати натрію та амонію) зустрічаються в 7-15% випадків. Магнієвімісні конкременти (нюберит, струвіт) часто поєднуються з інфекцією (7-10%). Найбільш рідкісними є білкові камені — цистинові, які виявляють у 1-3% пацієнтів. Здебільшого камені мають змішаний хімічний склад, що пов'язано з порушенням одночасно в декількох метаболічних ланках і приєднанням інфекції.

Кальцієві камені

На частку кальцієвих каменів, що складаються з оксалату та фосфату кальцію, припадає переважна більшість випадків нефролітіазу. Зазвичай у хворих з цим видом конкрементів виявляють гіперкальціурію, яка може бути ідіопатичною або виникає вторинно при деяких патологічних станах. Гіперкальціурія — екскреція кальцію >4 мг/кг/доб при нормальному (800-1000 мг/доб) його надходженні в організм — може бути наслідком підвищеного всмоктування кальцію в шлунково-кишковому тракті, порушення його реабсорбції в ниркових каналцях або вираженої резорбції кісток (наприклад при первинному гіперпаратиреозі).

У пацієнтів з гіперурикозурією кальцієві камені можуть утворюватися на кристалах СК навіть за відсутності гіперкальціурії. До їх формування також призводять гіпероксалурія (часто спостерігається при запальних захворюваннях кишечника), гіпоцитратурія (знижений рівень цитрату в сечі, що гальмує утворення кристалів оксалату кальцію), дистальний нирковий каналцевий ацидоз, губчаста нирка, саркоїдоз та ін.

Оксалатні камені зустрічаються в 15-35% випадків і складаються з кальцієвих солей щавлевої кислоти. Це щільні камені (тому дуже чітко виявляються за допомогою рентгенограми) чорно-сірого кольору з шипуватою поверхнею. Кров'яний пігмент забарвлює їх у темно-коричневий або чорний колір; реакція сечі кисла

або лужна. Посилене виділення солей щавлевої кислоти й утворення каменів з оксалату кальцію обумовлені як надлишковим синтезом оксалатів в організмі, так і надлишковим надходженням з їжею щавлевої кислоти або речовин, що формують оксалати (наприклад прийом високих доз аскорбінової кислоти).

Фосфатні камені утворюються у 5-20% випадків, складаються з кальцієвих солей фосфорної кислоти. Це гладкі конкременти, іноді злегка шорсткі, м'якої консистенції, білого або сірого кольору; легко кришаться, швидко ростуть, часто поєднуються з інфекцією; реакція сечі лужна. Порушення фосфорно-кальцієвого обміну часто зумовлені деякими ендокринними захворюваннями, пошкодженням кісток, надлишковим надходженням в організм вітаміну D, тривалим прийомом лугів і солей кальцію (зокрема при надмірному вживанні мінеральної води). При цьому нирками в надмірних кількостях виділяються кальцій і фосфор та утворюються камені — фосфати. Вони виникають виключно в лужному середовищі, що може забезпечуватися за рахунок дієти, багатой на овочі та фрукти.

Лікування *ідіопатичної гіперкальціурії* починають зі споживання великої кількості рідини для забезпечення добового діурезу — понад 2 л. Вода є напоєм вибору, в той же час прийом інших видів рідини не слід обмежувати (окрім грейпфрутового та яблучного соків, пиття яких асоційоване з підвищеним ризиком каменеутворення). Щодо харчового раціону, то до нього повинні входити продукти з підвищеним вмістом кальцію і зниженим — тваринних білків (до 1 г/кг/доб) і кухонної солі (до 10 г/доб, сприятливу дію може мати більш суворе її обмеження — до 6 г/доб). Для запобігання утворення кальцій-оксалатних конкрементів обмежують вживання їжі з високим вмістом (> 500 мг/доб) вітаміну С.

Якщо одне лише дотримання дієтичних заходів неефективне, додатково призначають тiazидні діуретики (гідрохлортiazид по 25-50 мг всередину 2 рази на добу), які зменшують екскрецію кальцію із сечею і суперсатурацію її оксалатом кальцію. Побічним ефектом може бути зниження рівня калію в крові, в результаті чого необхідно вживати його добавки. Дієта з обмеженням вмісту натрію покращує реакцію на призначену терапію.

Суміш цитрату калію призначають пацієнтам з кальцій-оксалатними каменями з метою підвищення виведення зі сечею цитрату — основного

інгібітору росту кристалів оксалату кальцію — дозою 20 ммоль (мекв) всередину 3 рази на добу.

На нефролітіаз хворіє близько 20% пацієнтів із *первинним гіперпаратиреозом*, серед яких близько 5% — хворі з кальцієвими каменями. У 85-95% випадків причиною захворювання є аденома однієї паращитоподібної залози, рідше (5-15%) зустрічається гіперплазія чотирьох залоз як прояв спадкового синдрому множинного ендокринного аденоматозу; менше ніж в 1% випадків виникає паратиреоїдний рак. Підвищений рівень паратгормона в сироватці крові призводить до підвищення реабсорбції кальцію в ниркових канальцях і синтезу кальцитріолу, що в свою чергу збільшує кишкову абсорбцію кальцію. Гіперкальціурія виникає в результаті підвищеної фільтрації кальцію й ефектів гіперкальціємії на чутливі до кальцію рецептори в нирках для підвищення екскреції цього макроелементу. Остаточне лікування сечокам'яної хвороби у пацієнтів з первинним гіперпаратиреозом полягає у хірургічному видаленні збільшених паращитоподібних залоз.

Саркоїдоз та інші *гранулематозні захворювання* можуть ускладнюватися гіперкальціємією та гіперкальціурією, що виникають у 20 і 50% випадків відповідно. Це пояснюється підвищеним утворенням кальцитріолу в макрофагах гранульом, яке не контролюється паратгормоном. Підвищений рівень кальцитріолу в сироватці крові призводить до збільшення абсорбції кальцію в шлунково-кишковому тракті і пригнічення секреції паратгормона. Таким пацієнтам з лікувальною метою призначають стероїди, для зменшення виробництва кальцитріолу — гідроксихлорохін або кетоконазол (інгібітори α_1 -гідроксилази).

Гіпоцитратурія. Цитрат — органічний аніон трикарбонових кислот у сечі, що може пригнічувати каменеутворення, формуючи розчинні комплекси з кальцієм сечі, тим самим знижуючи рівень іонів кальцію, доступних для зв'язування з оксалатом або фосфатом. Крім того, цитрат є прямим інгібітором кристалізації кальцію. Низький вміст цитрату в сечі, який виявляють у 60% пацієнтів з нефролітіазом, — фактор ризику утворення каменів.

Цитрат фільтрується в клубочках і реабсорбується в проксимальних ниркових канальцях. Його рівень у сечі відповідає кількості профільтованого цитрату, який не реабсорбувався. Кислотно-лужний баланс є найбільш важливим чинником, що впливає на екскрецію цитрату, яка посилюється алкалозом і зменшується ацидозом. Здебільшого ацидоз спричиняється дієтою з високим вмістом білка. Шлунково-кишкові втрати бікарбонату з діареєю також призводять до зниження рівня цитрату в сечі. Незважаючи на вищесказане, чимало пацієнтів з кальцієвими каменями мають ідіопатичну гіпоцитратурію. Лікування таких хворих передбачає призначення

олужнюючих сумішей з метою збільшення екскреції цитрату сечі — цитрату калію та цитрату калію і магнію.

Гіпероксалурія. Оксалат — кінцевий продукт метаболізму гліоксалату та аскорбінової кислоти. Близько 10% оксалату з їжі поглинається у шлунково-кишковому тракті. У нормі майже половина концентрації оксалату в сечі забезпечується харчовим раціоном, інша половина — ендогенним утворенням, при цьому гіпероксалурія може виникати в результаті збільшення як абсорбції, так і продукції оксалату.

Помірна гіпероксалурія, спричинена особливостями харчування, зазвичай зустрічається у пацієнтів з ідіопатичним нефролітіазом за дієти з низьким вмістом кальцію, що призводить до збільшення поглинання оксалату з кишечника. Раціон, у якому міститься у великих кількостях білок або оксалати, може також збільшити екскрецію оксалатів. Іншим чинником, що впливає на поглинання оксалату, є наявність в кишечнику бактерії *Oxalobacter formigenes*, яка може його метаболізувати. Пацієнтам зі збільшеною екскрецією оксалату рекомендовано обмеження вживання продуктів, багатих на нього, а саме шпинату, горіхів, картоплі, шоколаду, ревеню.

Поглинання оксалату може значно збільшуватися за наявності синдрому мальабсорбції жирів при патології тонкого кишечника і панкреатобіліарної системи. Хронічна діарея, що спричиняє втрату рідини та лугів, разом зі збільшеним виділенням оксалату призводить до перенасичення сечі оксалатом кальцію та СК. У пацієнтів після бариатричних операцій збільшується екскреція оксалату із сечею, тому вони відносяться до групи ризику каменеутворення. Рівень оксалату в сечі можна знизити за рахунок дієти з обмеженням вмісту жирів і власне оксалатів. Використання кальцієвих добавок під час їди, а також холестираміну також може бути корисним для зв'язування оксалату. У разі розвитку гіперкальціурії необхідно застосувати тіазидні діуретики для зменшення екскреції кальцію із сечею.

Первинна гіпероксалурія (1-го і 2-го типів) виникає внаслідок рідкісного аутосомно-рецесивного генетичного порушення синтезу оксалату. Найбільш поширеним є 1-й тип захворювання, викликаний дефіцитом специфічного печінкового ферменту — аланін-гліоксилатамінотрансферази, що призводить до змін метаболізму гліоксилату в пероксисомах гепатоцитів. У кінцевому результаті спостерігається підвищення синтезу та збільшення екскреції оксалату, виділення останнього із сечею становить 100-300 мг/доб; рівень гліоксалату в сечі також може бути підвищений.

Клінічна картина включає наявність каменів у нирках, нефрокальциноз і ниркову недостатність; перші симптоми зазвичай проявляються в дитинстві, часто до 5-річного віку. Запідозрити дану патологію можна у пацієнтів зі збільшеною

екскрецією оксалатів із сечею за відсутності захворювань кишечника або у хворих на нефролітаз чи з нирковою недостатністю. Крім того, діагностика пацієнтів з гіпероксалуриєю включає біопсію печінки та генетичне тестування.

Прийом високих доз піридоксину, який є кофактором вищевказаного ферменту, знижує синтез та виведення оксалату. Під час лікування також слід передбачати прийом великої кількості рідини та застосування нейтрального ортофосфату. Пацієнтам з гіпероксалуриєю, що не купується, і за наявності термінальних уражень органів, рекомендована трансплантація печінки і нирки.

Первинна гіпероксалуриє 2-го типу, частка якої становить близько 20% випадків, розвивається в результаті дефіциту ферментів гліоксилатредуктази і гідроксипіруватредуктази, викликаного відсутністю одного цитозольного білка з мультиензимною активністю. Клінічні прояви є аналогічними з первинною гіпероксалуриєю 1-го типу, але хвороба має більш легкий перебіг, рідше ускладнюється нирковою недостатністю.

Гіперурикозурия. У пацієнтів із кальцій-оксалатними каменями може спостерігатися підвищений рівень СК у сечі (> 800 мг/доб у чоловіків і > 750 мг/доб у жінок). Фізико-хімічний механізм підвищеного утворення каменів з оксалату кальцію не з'ясовано, проте відомо, що СК здатна зменшувати розчинність оксалату кальцію у висолювальному розчині. Найбільш частою причиною збільшення екскреції СК є надмірне споживання білка. Таким чином, у даному випадку хворим рекомендовані дієтичні обмежувальні заходи, крім того застосовують алопуринол для зниження синтезу і виведення СК.

Камені, які здебільшого складаються з фосфату кальцію, зустрічаються значно рідше, ніж ті, що містять оксалат кальцію. Наявність великої кількості фосфату кальцію в камені (апатит або брушит) корелює із закупоркою внутрішньомедулярних збиральних протоків апатитними кристалами і утворенням численних інтерстиціальних рубців. Формування цього виду каменів асоційоване з наявністю суперсатурації сечі фосфатом кальцію внаслідок підвищеного рН сечі. Хоча деякі хворі страждають від порушеного підкислення сечі (дистального ниркового тубулярного ацидозу), більшість з них не мають системного розладу, і підвищений рівень рН сечі не пов'язаний з дефектом в екскреції протонів. Каменеутворення із фосфату кальцію значною мірою пов'язане з високою частотою застосування екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії.

Камені зі СК

СК – основна складова ниркових каменів. Існує декілька патофізіологічних механізмів утворення каменів зі СК, до яких можна віднести

вроджені, набуті та ідіопатичні. Останнім часом увага спеціалістів зосереджена на ідіопатичному сечокиислому нефролітазі (СКН), оскільки утворення каменів зі СК здебільшого пов'язане саме з цим патогенетичним механізмом. Нещодавно було доведено, що ідіопатичний СКН і метаболічний синдром (МС) мають багато схожих характерних рис. Надмірно низький рН сечі як першопричина формування каменів зі СК безпосередньо пов'язаний з особливостями перебігу МС.

Трьома основними джерелами утворення СК є синтез *de novo*, розпад тканин, дієта. Синтез СК проходить здебільшого в печінці, включаючи утилізацію гуаніну та гіпоксантину. За надлишку нуклеотидів ці речовини перетворюються на ксантин і СК під дією ферменту ксантиноксидази. Утворення СК мало залежить від обігу ендогенних пуринів. При підвищеному розпаді тканин, що відбувається при мієлопроліферативних захворюваннях, гематологічних розладах і після хіміотерапії, обмін пуринів інтенсифікується, збільшується накопичення СК в крові та її виділення із сечею. Синтез СК *de novo* та тканинний катаболізм відповідають за утворення половини добової кількості уратів. Інша половина забезпечується харчовим раціоном. Уживання їжі з високим умістом пуринів може значно підвищити концентрацію СК в крові та сечі. Добова екскреція СК відбувається через кишечник ($1/4$) та із сечею ($3/4$).

Чинники розвитку СКН – зменшення об'єму сечі, гіперурикозурия та надмірно низький рН сечі (кисла реакція сечі). Механізм утворення каменів, що пов'язаний зі зменшенням об'єму сечі, зустрічається у пацієнтів із хронічною діареєю, надмірним потовиділенням (наприклад у мешканців країн зі спекотним кліматом) або після важких фізичних навантажень. Зменшення об'єму сечі поєднується зі зниженням рН внаслідок втрати лугів в результаті діареї та інтенсифікації кислотоутворення після виснажливих фізичних вправ.

Виникнення гіперурикозурії може пояснюватись особливостями дієти та генетичними порушеннями.

Гіперурикозурия діагностується при деяких рідкісних спадкових ензимопатіях:

- Х-зчепленому дефіциті гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази;
- Х-зчеплений гіперактивності фосфорибозил-пірофосфатсинтетази;
- аутосомно-рецесивному дефіциті глюкозо-6-фосфату.

Зазвичай у цих пацієнтів визначається значно підвищений рівень СК в плазмі крові (> 10 мг/дл) і сечі (> 1000 мг/доб), що є причиною підвищеного ризику формування каменів у нирках, ниркової недостатності та подагри. Вищезазначені порушення інколи проявляються вже в дитинстві.

Однак концентрація СК в плазмі крові може залишатися в межах норми до періоду пубертату.

Зміна рН сечі в кислий бік — одне з головних метаболічних порушень у пацієнтів з ідіопатичним СКН. На початку 60-х років минулого століття було визначено, що низький рН сечі є фактором утворення каменів зі СК внаслідок зниження екскреції амонію (NH_4^+). Існує припущення, що цей дефект пояснюється порушенням механізму перетворення глутаміну в α -кетоглутарат, що призводить до зниження виділення амонію із сечею. У ряді досліджень доведено, що надмірно низький рН сечі може пояснюватися зниженням екскреції амонію і зростанням ендogenousного кислотоутворення.

Першим кроком у діагностиці каменів зі СК є комплексна оцінка усіх метаболічних процесів в організмі, щоб виключити вторинні причини каменеутворення, яка повинна починатися з визначення хімічного складу каменів. На жаль, у більшості випадків ниркові камені недоступні для безпосереднього дослідження. Тож за таких обставин лікареві слід спиратися на результати повного аналізу крові та добового профілю сечі (визначення загального об'єму, рівня рН, концентрації креатиніну, натрію, калію, кальцію, магнію, оксалатів, цитратів, сульфатів, хлоридів) з метою оцінки впливу дієти та/або виявлення інших метаболічних порушень. Виявлення в аналізі сечі сульфатів свідчить про те, що раціон даного пацієнта перенасичений кислотами, і це є причиною зниження рН сечі. Окрім цього, гіперурикозурия може виникати через зловживання продуктами, що містять у великій кількості пурини (м'ясо, птиця та риба). Така дієта може посилити утворення каменів зі СК (змішаних і кальцій-оксалатних).

Рентгенопроникні камені зі СК візуалізуються методом комп'ютерної томографії (КТ).

Лікування СКН є комплексним і досить тривалим процесом. Воно включає дієтичні рекомендації та прийом фармакологічних препаратів, які корегують порушення, що стали причиною утворення конкрементів. Хворим потрібно випивати не менше 3 л рідини за добу для забезпечення

добового діурезу понад 2 л. Більшою кількістю рідини дозволяється споживати тим особам, котрі працюють поза приміщенням за спекотної погоди, або тим, хто має надмірні фізичні навантаження. Усім хворим показано жорстке обмеження вживання білкових продуктів (рекомендований вміст білка у добовому раціоні повинен становити 0,8 г/кг).

Пероральна хемолітична терапія — не лише доповнення до екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії, черезшкірної нефролітотрипсії, ендо-уретеролітотрипсії, а й ефективна консервативна альтернатива хірургічному видаленню каменів зі СК. У патогенетичній терапії ключовим фактором є призначення лікарських засобів, що олужнюють сечу (розчинів лугів — цитратів калію і натрію), з метою розчинення вже наявних конкрементів або для профілактики їх утворення. Використання лужного розчину цитрату калію сприяє зменшенню екскреції кальцію із сечею та зниженню ризику утворення кальцій-оксалатних каменів. Лужний розчин цитрату натрію призначають пацієнтам із дисфункцією нирок, а також з порушеною толерантністю глюкози до солей калію. Рекомендовані добові дози в обох схемах терапії залежать від ваги хворого та рівня рН сечі. Початкова добова доза калію чи натрію має становити 30-40 ммоль (мекв). Рівень рН сечі варто перевірити після 3 міс лікування, аби запобігти формуванню кальцій-фосфатних каменів. При цьому необхідно підтримувати рівень рН сечі в межах 6,1-6,7 (табл. 1).

Для запобігання утворенню каменів зі СК призначають 3-7 ммоль цитрату калію 2-3 рази на добу. Для розчинення конкрементів зі СК рекомендується 6-10 ммоль цитрату калію 2-3 рази на добу.

В окремих випадках призначають інгібітори карбоангідрази (діамокс) як альтернативні олужнювальні препарати. При застосуванні цих лікарських засобів можливі такі ускладнення, як системний метаболічний ацидоз, гіпоцитратурия, утворення кальцій-фосфатних каменів при лужному рН сечі.

Таблиця 1. Порівняльна характеристика ефективності лікування розчинами лугів

Лужний розчин калію	Лужний розчин натрію
↑ рН сечі	↑ рН сечі
↑ цитратів в сечі	↑ цитратів у сечі
↓ недисоційованої СК в сечі	↓ недисоційованої СК в сечі
↓ екскреції кальцію зі сечею	↑ екскреції кальцію зі сечею
↓ ризику утворення кальцій-оксалатних каменів	↑ ризику утворення кальцій-оксалатних каменів

Алопуринол призначають добовою дозою 300 мг з рівнем екскреції СК зі сечею у жінок > 600 мг/доб, у чоловіків > 700 мг/доб. Прийом алопуринолу є обов'язковим лікувальним заходом для пацієнтів з первинною подагрою, спадковими порушеннями метаболізму СК та при станах, що характеризуються підвищеним розпадом тканин. Побічні ефекти від лікування алопуринолом виникають рідко, однак слід дуже виважено підходити до призначення його пацієнтам з нирковою недостатністю. На сьогоднішній день не існує альтернативи алопуринолу.

Фебуксостат – пуриновий аналог інгібіторів кса-нтіноксидази – поки що не схвалений для застосування Управлінням з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами (FDA, США). Фебуксостат можна призначати хворим із непереносимістю алопуринолу. Лікувальні ефекти даного препарату щодо запобігання утворенню каменів з СК ще не досліджувалися.

Струвительні камені

Струвительні камені (магнієві, інфекційні, магній-амоній-фосфати [трипельфосфати], мікробноіндуковані, фосфатні, уреазні, кораловидні) формуються у сечовивідних шляхах при pH сечі > 7,2, перенасиченій іонами магнію, амонію і фосфату. У нормі в сечі у високій концентрації містяться кальцій, магній і фосфат, тоді як іонів

амонію недостатньо для преципітації струвитель. Однак за наявності ферменту уреазы, що синтезується певним видом інфікуючих мікроорганізмів (уреазопродукуючих бактерій) (табл. 2), утворюється більша кількість іонів амонію, а також гідроксид, які алкалізують сечу.

Уреазы продукується численними бактеріальними, грибковими мікроорганізмами, паразитами, проте у більшості випадків її знаходять у грамнегативних бактеріях. Деякі дослідники (Silverman D.E., Stamey T.A., 1983) вважають, що 87% інфекційних каменів асоційовані з *Proteus mirabilis*. Найбільш поширеним діагностичним тестом для ідентифікації уреазопродукуючих бактерій є вирощування їх на агарі зі сечовиною (зміна кольору поживного середовища внаслідок його залуження).

Рівень pH сечі > 7,0, що забезпечується уреолізом (розщепленням сечовини), сприяє випаданню в осад також кальцій-карбонатного апатиту, чим пояснюється часте поєднання струвительних і кальцій-карбонатних апатитних конкрементів. У результаті цього в сечових шляхах утворюються великі камені з відростками кораловидної форми.

Відносно зниження вмісту речовин, що інгібують каменеутворення, також відіграє певну роль у виникненні струвитель. Наприклад, цитрати сечі в нормі зв'язують кальцій і магній, а під дією

Таблиця 2. Уреазопродукуючі бактерії

Мікроорганізми	> 90% штамів	> 5-30% штамів
Грамнегативні бактерії	<i>Proteus rettgeri</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus morgani</i> <i>Providencia stuartii</i> <i>Hemophilus influenza</i> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Bacteroides corrodens</i> <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Brucella spp.</i> <i>Flavobacterium spp.</i>	<i>Klebsiella pneumonia</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Hemophilus parainfluenzae</i> <i>Bordetella bronchiseptica</i> <i>Aeromonas hydrophila</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Pasteurella spp.</i>
Грампозитивні бактерії	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Micrococcus varians</i> <i>Corynebacterium ulcerans</i> <i>Corynebacterium renale</i> <i>Corynebacterium ovis</i> <i>Corynebacterium hofmannii</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Bacillus spp.</i> <i>Corynebacterium murium</i> <i>Corynebacterium equi</i> <i>Peptococcus asacharolyticus</i> <i>Clostridium tetani</i> <i>Mycobacterium rhodochrous</i>
Мікоплазма	<i>T-Mycoplasma</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>	
Дріжджові гриби	<i>Cryptococcus</i> <i>Rhodotorula</i> <i>Sporobolmyces</i> <i>Candida humicola</i> <i>Trichosporon cutaneum</i>	

метаболізму бактерій за наявності активного інфекційного процесу цей механізм не спрацює. Тому існує припущення, що зниження рівня цитратів у сечі призводить до підвищення вмісту вільного кальцію та магнію, з яких згодом утворюються струвигні та кальцій-карбонатні апатитні кристали.

Для кристалізації струвигів певне значення має такий фактор, як зміни у фізіології уротелію. У нормі верхній шар клітин цього виду епітелію вкривають глікозаміноглікани, що виконують функцію природного бар'єру для бактерій та інфікування. Утворений в результаті уреолізу амоній зв'язує їх сульфатні групи, тим самим даючи змогу інфікуючим мікроорганізмам проникати у прошарки уротелію, після чого в цих місцях розвивається запальна реакція з накопиченням мукопротеїнів. Ультроструктурні дослідження струвигів показали, що ці макромолекули мають вигляд волокнистих органічних матриць, які відіграють роль своєрідної сітки для росту бактеріальних колоній і агрегації струвигних кристалів. Кораловидні конкременти визначають за допомогою тривимірної КТ.

Первинна мета лікування струвигних каменів полягає в повній ліквідації конкрементів для запобігання їхньої рекристалізації, виникнення ураження нирок та розвитку стійкого інфекційного процесу. Завдяки безпечності та ефективності ендouroлогічних технік відкриті оперативні втручання та хемолізис застосовуються спеціалістами дедалі рідше. Виокремлюють наступні хірургічні методики:

- черезшкірну нефростолітотомію;
- екстракорпоральну ударно-хвильову літотрипсію;
- їх комбінацію;
- відкриті операції (анатрофічну нефролітотомію, пієлолітотомію);
- уретроскопічне подрібнення каменів та ін.

Щодо консервативної терапії, то її застосовують у випадках, коли хворі на уролітіаз мають тяжку супутню патологію як протипоказання до хірургічного лікування та для профілактики каменеутворення після ефективної їхньої ерадикації. Пацієнтам з інфекційними каменями призначають антибактеріальні препарати, інгібітори уреаз (ацетогідроксамову кислоту), лікарські засоби з підкислювальними властивостями (L-метіонін); крім того модифікують їх харчовий раціон.

Цистинові камені

Цей вид каменів зустрічається відносно рідко у порівнянні з іншими типами ниркових каменів. Причиною їхнього утворення є цистину-

рія — рідкісне вроджене аутосомно-рецесивне захворювання, пов'язане з порушенням обміну низки амінокислот (цистину, орнітину, лізину й аргініну) в епітеліальних клітинах каналців нирок і кишкового тракту. В основі патології лежить дефект ферменту, який бере участь у транспорті вищеперерахованих амінокислот. Через його нестачу амінокислоти, що профільувалися в клубочках, погано реабсорбуються, тому в сечі у великій кількості накопичуються цистин, лізин, орнітин та аргінін, а також гомоцистеїн (змішаний дисульфід). Погано розчинні молекули цистину кристалізуються, утворюючи цистинові камені. Клінічно цистинурія проявляється утворенням каменів в органах сечової системи, що нерідко призводить до обструкції сечових шляхів, а також раннім інфікуванням сечовивідного тракту та нирок. Можливий розвиток хронічної ниркової недостатності. Для цистинового уролітіазу характерно те, що біль зберігається навіть після купування больового синдрому.

Діагностика цистинових каменів ґрунтується на даних анамнезу (наявність у хворого родичів, які страждають на цистинурію); крім того, їх слід запідозрити у разі, коли пацієнтом є дитина або особа молодого віку. Ці конкременти можна виявити за допомогою рентгенографії, але на відміну від кальцієвих каменів, їх видно менш чітко. Також застосовується внутрішньовенна екскреторна урографія або КТ. Важливим джерелом інформації є результати аналізу сечі: при цистинурії в сечі виявляються шестикутні кристали, а також велика кількість цистину.

Пацієнтам із цистиновими каменями призначають питний режим (з метою збільшення діурезу до 3 л/доб) та цитрат калію для олушення сечі. Крім того, застосовують пеніциламін, тіопронін і каптоприл — препарати, які запобігають перетворенню амінокислоти цистеїну у цистин. При неефективності консервативної терапії зазвичай використовують літотрипсію. Однак ця процедура показана лише пацієнтам з каменями до 1,5 см. Таким чином, решта хворих потребує інвазивного ендоскопічного втручання. Єдиним методом досягнення остаточного одужання пацієнтів із цистиновими каменями є пересадка нирки.

*З повною версією можна ознайомитись:
http://ebookey.org/Urolithiasis-Medical-and-Surgical-Management-of-Stone-Disease_373113.*

Огляд підготувала Марина Малей

БЛЕМАРЕН

ВИ БЕЗТУРБОТНІ — ВІН ПРАЦЮЄ...

● Ефективна профілактика

первинного та повторного
каменеутворення

● Розчинення «піску» та каменів:

- сечокислих
- змішаних уратно-оксалатних
- змішаних конкрементів,
що містять кальцій

● Підготовка до ДЛТ і подальшого лікування



ЗОЛОТИЙ СТАНДАРТ ЦИТРАТНОЇ ТЕРАПІЇ

Возможности рациональной терапии гиперплазии предстательной железы

С.Н. Шамраев, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой урологии Донецкого национального медицинского университета им. Максима Горького, руководитель урологической службы Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака АМН Украины



Комбинированная терапия ингибиторами 5- α -редуктазы (И5 α P) и α_1 -адреноблокаторами (α -АБ) является общепризнанным стандартом консервативного лечения гиперплазии предстательной железы (ГПЖ) среднетяжелой и тяжелой степени. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2010), применение И5 α P в сочетании с α -АБ должно быть предложено мужчинам со среднетяжелой и тяжелой выраженностью симптомов нижних мочевых путей (СНМП), увеличенной предстательной железой (ПЖ) и сниженной скоростью потока мочи Q_{max} (основные показатели, свидетельствующие о прогрессировании заболевания) на срок не менее одного года. В масштабных многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) Medical Treatment of Prostatic Symptoms (MTOPS) с участием 3047 пациентов и Combination of Avodart and Tamsulosin (CombAT), в котором приняли участие 4844 пациента, убедительно продемонстрированы преимущества сочетания указанных групп препаратов с точки зрения скорости наступления эффекта, долгосрочной управляемости СНМП и безопасности [1, 2]. Так, согласно исследованию MTOPS, при применении комбинированной терапии (доксазо-

зин + финастерид) в течение 4,5 лет относительный риск клинического прогрессирования ГПЖ снизился на 66%, тогда как при монорежимах доксазолином и финастеридом этот показатель составлял 39 и 34% соответственно в сравнении с плацебо ($p < 0,001$). В исследовании CombAT с четырехлетним периодом наблюдения снижение относительного риска прогрессирования заболевания в группе, принимавшей комбинацию дутастерид (АводартTM) + тамсулозин, составило 44,1% в сравнении с группой монотерапии тамсулозином и 31,2% – с группой дутастерида ($p < 0,001$ в обоих сравнениях).

В настоящее время в Украине применяются два препарата группы И5 α P – финастерид (И5 α P 2-го типа) и дутастерид (И5 α P обоих типов). Блокаторы α -адренорецепторов представлены большим числом наименований, таких как альфузозин, доксазолин, празозин, тамсулозин, теразозин. Комплементарный, синергичный механизм действия И5 α P и α -АБ на различные звенья патогенеза ГПЖ – мощное и рациональное обоснование для комбинированной терапии этого заболевания, получившее подтверждение в многочисленных РКИ последних 15 лет, данные о которых представлены в таблице 1.

Таблица 1. Опубликованные исследования по комбинированной терапии ГПЖ [3]

Исследование	Длительность (недели)	Исследуемые группы	К-во пациентов
Lepor et al. (VA COOP, 1996)	52	Теразозин, финастерид, теразозин + финастерид или плацебо	1229
Debruyne et al. (ALFIN, 1998)	26	Альфузозин, финастерид или альфузозин + финастерид	1051
Kirby et al. (PREDICT, 2003)	52	Доксазолин, финастерид, доксазолин + финастерид или плацебо	1007
McConnell et al. (MTOPS, 2003)	234	Доксазолин, финастерид, доксазолин + финастерид или плацебо	3047
Roehrborn et al. (CombAT, 2009)	208	Тамсулозин, дутастерид, дутастерид + тамсулозин	4844

Вместе с тем многие вопросы, касающиеся комбинированной терапии ГПЖ, все еще не решены. В частности, отсутствуют четкие обоснования оптимальной длительности лечения, возможности отмены одного из компонентов применяемой схемы, проведения интермиттирующих курсов терапии. С учетом вероятности развития побочных эффектов, например сексуальной дисфункции для И5аР, сердечно-сосудистых нарушений для α -АБ, вопросы оптимальной длительности терапии приобретают первостепенную важность. Не определено окончательно влияние долгосрочного приема И5аР на развитие низкодифференцированного рака простаты. Не последнюю роль играет стоимость проводимого лечения, которую можно существенно снизить в случае обоснования возможности отмены (приостановления) приема одного из составляющих комплекса И5аР + α -АБ.

Целью настоящего научного обзора является представление современных данных нескольких проспективных РКИ, в которых изучались последствия отмены какого-либо из компонентов комбинированной терапии ГПЖ, доступные в научной медицинской литературе.

Исследование результатов отмены α -АБ при комбинированном лечении ГПЖ с И5аР

Возможность отмены доксазозина из комбинации с финастеридом продемонстрирована в открытом плацебо-неконтролируемом исследовании под руководством Kelly C. Baldwin (2001, США) [4], в котором были рандомизированы 272 больных. Основные критерии включения: Международная шкала оценки простатических симптомов (International prostate symptom score, IPSS) ≥ 20 баллов, объем простаты (ОП) ≥ 40 см³, простатоспецифический антиген (ПСА) $< 4,0$ нг/мл (или 4,0-10,0 нг/мл при отрицательном результате биопсии). Все пациенты получали исходную терапию препаратами доксазозин и финастерид как минимум в течение 3 мес и были разделены на 12 групп в зависимости от дозы доксазозина и времени его отмены:

- 1-4 группы: финастерид, 5 мг + доксазозин, 2 мг ежедневно. Доксазозин отменен через 3, 6, 9 или 12 мес;
- 5-8 группы: финастерид, 5 мг + доксазозин, 4 мг ежедневно. Доксазозин отменен через 3, 6, 9 или 12 мес;
- 9-12 группы: финастерид, 5 мг + доксазозин, 8 мг ежедневно. Доксазозин отменен через 3, 6, 9 или 12 мес.

Через месяц после отмены доксазозина определяли долю пациентов, для которых переход на монорежим финастеридом не имел негативных последствий, критерием которых служили прогрессирование симптомов по шкале IPSS и желание больного возобновить комбинированную терапию.

Среди участников исследования, которым доксазозин был отменен через 3 мес комбинированной терапии, негативные последствия отсутствовали у пяти из 25 (20%) при дозе доксазозина 2 мг, у троих из 20 (15%) при дозе 4 мг и у двоих из 15 (13%) при дозе 8 мг.

В группах лиц, принимавших комбинированную терапию в течение 6 мес, последствия отмены док-

сазозина из комбинации с финастеридом оказались более благоприятными. Так, не отметили ухудшения состояния 12 пациентов из 25 (48%) при дозе доксазозина 2 мг; 9 из 20 (45%) при дозе 4 мг и 6 из 15 (40%) при дозе 8 мг.

Успешная отмена доксазозина после 9 мес комбинированной терапии отмечена у 21 из 25 (84%) пациентов, принимавших доксазозин в дозе 2 мг, у 16 из 20 (80%) при дозе 4 мг, и у 11 из 15 (73%) при дозе 8 мг.

Через 12 мес комбинированного лечения не ощутили последствий отмены доксазозина 21 больной из 25 (84%), 17 из 20 (85%) и 13 из 15 (87%) пациентов при соответствующих дозах доксазозина 2, 4 и 8 мг. Результаты данного исследования представлены на рисунке 1.

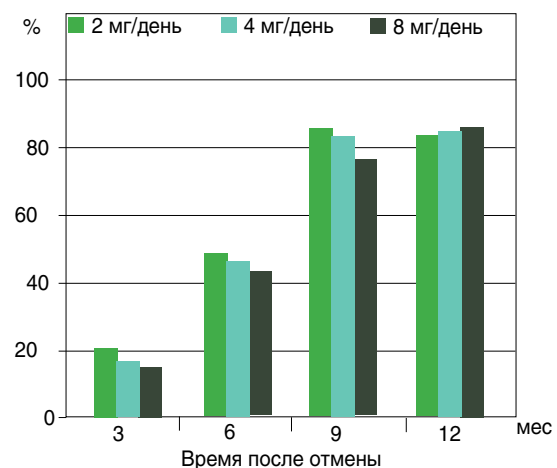


Рис. 1. Соотношение пациентов, для которых отмена доксазозина из комбинации с финастеридом не имела негативных последствий

Таким образом, большинство пациентов с СНМП и средней степенью увеличения ПЖ, получавшие финастерид и доксазозин на протяжении 9-12 мес, не испытывали ухудшения состояния после отмены α -АБ независимо от его дозы. Следует отметить некоторые ограничения настоящего исследования: отсутствие группы плацебо; испытание одноцентровое, открытое, краткосрочное, с небольшим числом пациентов (15-25 в каждой группе); субъективность при оценке последствий отмены.

Другим важным источником данных о последствиях отмены α -АБ из комбинации с И5аР является публикация результатов плацебо-контролируемого двойного слепого РКИ Symptom Management After Reducing Therapy (SMART-1, 2003) [5] с числом участников 327. В нем изучали возможность отмены тамсулозина после его совместного применения с дутастеридом у больных ГПЖ. В исследование вошли пациенты старше 45 лет с IPSS ≥ 12 баллов, ОП ≥ 30 см³, ПСА $\geq 1,5$ нг/мл и ≤ 10 нг/мл, которых разделили на две группы. В первую группу были включены мужчины, получавшие дутастерид, 0,5 мг + тамсулозин, 0,4 мг ежедневно в течение 36 нед; во вторую — пациенты, принимавшие дутастерид + тамсулозин в тех же дозах в течение 24 нед, после чего их переводили на комбинацию дутастерид + плацебо на 12 нед. Оценивали долю пациентов в каждой из групп лечения с

субъективным ухудшением мочевых симптомов или без их динамики между 24-й и 30-й неделями терапии (первичная конечная точка), а также среднее изменение по шкале IPSS, долю пациентов с прогрессированием или стабилизацией по шкале IPSS, реднее изменение индекса качества жизни QoL (шкала IPSS Q8).

При анализе первичной конечной точки констатировали, что 77% больных, которым отменили тамсулозин после 24 нед комбинированной терапии, к 36-й неделе лечения не отметили ухудшения состояния или заявили о его улучшении (рис. 2). В контрольной группе (без отмены тамсулозина) у 91% пациентов не выявили ухудшения состояния.

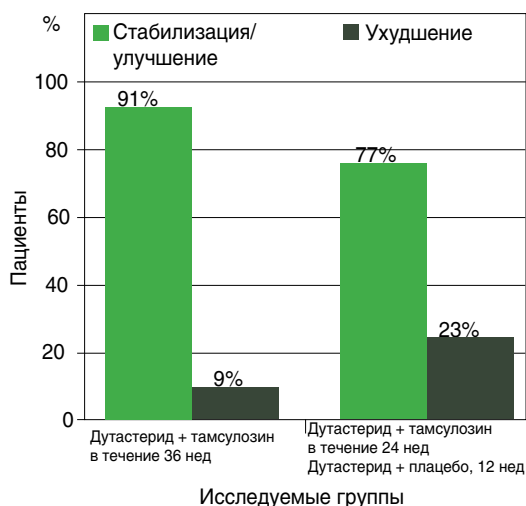


Рис. 2. Доля пациентов со стабилизацией/улучшением или ухудшением субъективной симптоматики ГПЖ после отмены тамсулозина к 36-й неделе лечения

При этом у больных с оценкой по шкале IPSS < 20 баллов переход на монотерапию дутастеридом не сопровождался ухудшением симптоматики в 84% случаев. Среди лиц с тяжелыми проявлениями ГПЖ (IPSS ≥ 20 баллов) прекращение терапии тамсулозином приводило к ухудшению субъективного состояния у 42,5% пациентов в период между 24-й и 36-й неделями лечения в сравнении с 14% — в группе, где комбинированную терапию продолжали. На рисунке 3 показаны результаты отмены тамсулозина в зависимости от исходного состояния по шкале IPSS.

Исследователи сделали вывод, что комбинированная терапия дутастеридом и тамсулозином, используемая в течение 24 нед, может быть средством быстрого улучшения симптомов ГПЖ при наличии исходных факторов прогрессирования. При этом у большинства больных эффект сохраняется после отмены тамсулозина из комбинации. В то же время субъектам с тяжелыми проявлениями ГПЖ продолжение комбинированной терапии может оказаться полезным. Ограничения исследования: относительно небольшое количество больных (по 150 в каждой группе) и короткий период наблюдения.

Аналогичные результаты получены в исследовании возможности отмены α-АБ из комбинации с финастеридом [6]. Констатирована возможность контроля

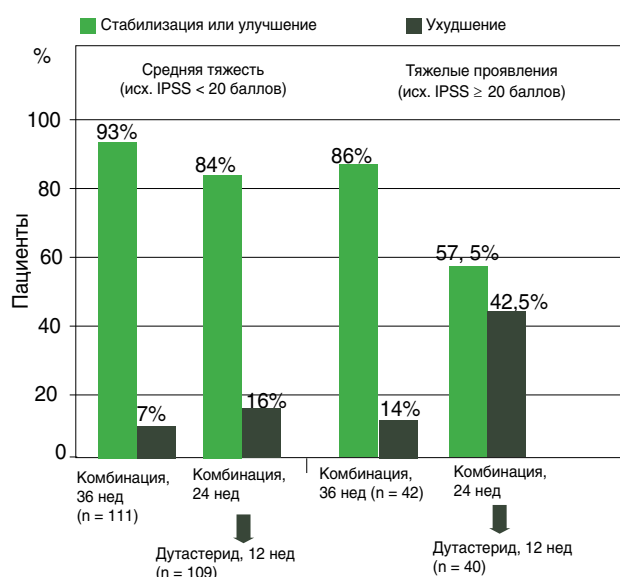


Рис. 3. Доля пациентов со стабилизацией/улучшением или ухудшением симптоматики ГПЖ после отмены тамсулозина в зависимости от исходного IPSS к 36-й неделе лечения

СНМП в течение как минимум 9 мес с использованием монорежима И5αР после 9-месячной комбинированной терапии.

Исследование результатов отмены И5αР из комбинации с α-АБ при комбинированном лечении ГПЖ

В проспективном одноцентровом РКИ, проведенном в Южной Корее в 2004–2008 гг. [7] с участием 120 мужчин, изучали возможность отмены одного из И5αР (финастерида или дутастерида) после терапии ГПЖ комбинацией с α-АБ (тамсулозин или альфузолин). Пациенты были рандомизированы на две группы в соотношении 1:1. Участники первой группы получали финастерид, 5 мг в сочетании с альфузолином, 10 мг или тамсулозином, 0,2 мг ежедневно. Мужчинам второй группы назначали комбинацию дутастерида, 0,5 мг и альфузолина, 10 мг или тамсулозина, 0,2 мг ежедневно. Все пациенты получали комбинированную терапию в течение года, после чего лечение продолжалось еще 1 год одним из α-АБ в монорежиме. Измерение ОП и уровня ПСА, оценка по шкале IPSS выполнялись при скрининге через 12 и 24 мес от начала терапии. Основные критерии включения: пациенты в возрасте от 50 лет со среднетяжелыми или тяжелыми проявлениями ГПЖ по шкале IPSS, ОП ≥ 25см³, предварительно не принимавшие И5αР (прием α-АБ допускался) и не подвергавшиеся хирургическому лечению в связи с ГПЖ. Результаты исследования приведены в таблице 2.

После 1 года терапии ОП уменьшился на 24,5% ± 10,01 (p = 0,001) в первой группе и на 26,1% ± 5,06 (p = 0,001) — во второй. Через 1 год после отмены финастерида или дутастерида ОП увеличился на 20,7% ± 14,1 (p = 0,001) и 18,6% ± 7,4 (p = 0,001) в обеих группах соответственно в сравнении с окончанием первого года комбинированной терапии. В результате отмены И5αР к концу второго года терапии ОП составлял 91,1% от исходного в первой группе и 87,6% во второй. Более ошутимое увеличение ОП в группе финастерида не

Таблица 2. Динамика основных показателей у пациентов с ГПЖ после отмены И5аР из комбинации с α -АБ

Признак		Исходное значение (среднее)		12 мес		24 мес	
ОП (см ³)	Первая группа*	39,78	p = 0,997	30,02	p = 0,568	36,22	p = 0,435
	Вторая группа**	39,22		28,97		34,38	
ПСА (нг/мл)	Первая группа	1,83	p = 0,615	0,94	p = 0,352	1,74	p = 0,655
	Вторая группа	1,85		0,91		1,75	
IPSS (баллы)	Первая группа	18,62	p = 0,555	12,74	p = 0,058	14,17	p = 0,865
	Вторая группа	18,77		12,97		14,20	

* Группа финастерид; ** группа дутастерида.

достигло статистической значимости ($p = 0,34$). Увеличение суммарного количества баллов по шкале IPSS после перехода на монорежим α -АБ также более медленное в группе дутастерида (+8,66% против +11,22%; $p = 0,061$) за 1 год. Вероятно, тенденция к более медленному уменьшению ОП и количества баллов по шкале IPSS к исходным цифрам в группе дутастерида объясняется более длительным периодом его полувыведения. Динамика содержания ПСА аналогична изменению ОП в обеих группах: снижение уровня ПСА на 50% после года комбинированной терапии сменяется его повышением до 90% первоначального значения через год после отмены И5аР.

В заключение следует подчеркнуть, что длительная (пожизненная) терапия И5аР должна быть рекомендована пациентам для предотвращения прогрессирования симптомов ГПЖ среднетяжелой и тяжелой степени, которые обусловлены увеличением ПЖ. Кроме этого, результаты настоящего исследования свидетельствуют о некоторых преимуществах дутастерида перед финастеридом в отношении уменьшения объема ПЖ и скорости его восстановления после отмены И5аР, хотя достоверная разница не была достигнута [7].

Выводы

Результаты многочисленных клинических исследований по консервативной терапии ГПЖ среднетяжелой и тяжелой степени не оставляют сомнения в оптимальности сочетания И5аР и α -АБ на продолжительный период (4-4,5 года согласно исследованиям CombAT и MTOPS). При этом длительность терапии каждым из классов препаратов остается предметом дальнейшего изучения, однако уже сегодня на основании анализа литературных источников можно отметить некоторые тенденции.

Отмена И5аР после достижения эффекта представляется нежелательной вследствие относительно быстрого возврата показателей СНМП, ОП и ПСА на прежний уровень.

Наблюдается недостоверное преобладание дутастерида перед финастеридом по уровню улучшения СНМП и по более медленному возврату ОП и IPSS к исходным значениям после перехода на монотерапию α -АБ.

Отмена (интермиттирующий режим) α -АБ — более вероятная тактика, особенно у пациентов с умеренными (IPSS ≤ 18 баллов) проявлениями болезни, у которых в большинстве случаев возможен контроль симптомов ГПЖ с использованием монотерапии И5аР.

У больных с тяжелыми проявлениями ГПЖ (IPSS >18 баллов) переход на монорежим И5аР после отмены α -АБ несет больше рисков прогрессирования симптомов ГПЖ.

Согласно результатам приведенных исследований, решение о приостановлении лечения α -АБ принимается не раньше, чем через 6 мес комбинированной терапии ГПЖ.

Литература

1. Mc Connell J.D., Roehrborn C.G. et al. Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia // N. Engl. J. Med. — 2003, 349 (25): 2387-2398.
2. Roehrborn C.G., Siami P. et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from CombAT study // Eur Urology. — 2010, 57; 123-131.
3. M. Oelke (Chairman), A. Bachmann et al. Guidelines on Conservative Treatment of Non-neurogenic Male LUTS. — European Association of Urology 2010.
4. Kelly C. Baldwin, Phillip C. Ginsberg et al. Discontinuation of alpha-blockade after initial Treatment with finasteride and doxazosin in men with lower urinary tract symptoms and clinicaledgevidence of Benign Prostatic Hyperplasia // Urology 58: 203-209. — 2001.
5. Barkin J., Guimarrès M., et al. Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride. Eur Urol. 2003 oct;44(4): 461-6.
6. Nickel J.C., Barkin J., Koch C., et al. Finasteride monotherapy maintains stable lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia following cessation of alpha blockers // Can. Urol Assoc J. — 2008; 2:16-21.
7. Jeong Y.B., Kwon K.S. et al. Effect of discontinuation of 5alpha-reductase inhibitors on prostate volume and symptoms in men with BPH: a prospective study // Urology. — 2009, 73 (4): 802.

Статья опубликована при поддержке
ООО «ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалс
Украина». ADRT /10/UA/28.02.2011/4628

УРОЛОГИЯ

Инфекции мочевыводящих путей: современное состояние проблемы

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) в большинстве стран мира представляют серьезную медицинскую и социально-экономическую проблему. После острых респираторных заболеваний ИМП – одно из наиболее распространенных бактериальных заболеваний и одна из самых частых причин обращаемости к врачу в плановом порядке и по скорой помощи. Охарактеризовать современные подходы к диагностике и лечению данной патологии мы попросили **руководителя отдела воспалительных заболеваний Института урологии НАМН Украины, д.мед.н., профессора С.П. Пасечникова**

– Сергей Петрович, что входит в определение понятия ИМП?

Любое инфекционно-воспалительное заболевание почек, мочевыводящих путей (МВП) и мужских половых органов относят к ИМП. Кроме того, ИМП разделяют на первичные и вторичные. Например, первичный пиелонефрит – это заболевание почек воспалительно-инфекционной природы, возникающее без нарушения оттока мочи или без сопутствующих заболеваний мочевого тракта. Если же имеются нарушения оттока мочи или аномалии развития, которые, как правило, сопровождаются большим или меньшим нарушением оттока – пиелонефрит считается вторичным. Кроме того, в современных протоколах сформулировано понятие осложненных ИМП. К ним, кроме врожденных или приобретенных изменений, ведущих к нарушению оттока мочи, относят и другие факторы, например наличие фоновых заболеваний, сопровождающихся снижением общего иммунного статуса, а также наличие катетера в мочевых путях. Именно поэтому у любого пациента в отделении интенсивной терапии уже существует вероятность развития инфекционных процессов в МВП независимо от основного заболевания. Это обусловлено тем, что мочевыводящие катетеры представляют собой определенную систему инкубации микроорганизмов. В основном это вызвано физико-химическими особенностями материалов, используемых в системах для дренажа, поскольку любое покрытие катетера отличается от эпителия МВП. В целом, говоря об осложненных ИМП, можно охватывать большой сегмент ситуаций и патологий.

Согласно исследованиям, ИМП – одна из самых распространенных патологий инфекционно-воспалительного характера, уступающая по частоте лишь инфекциям респираторного тракта. Причем эти статистические данные базировались на учете только инфекций почек. Таким образом, если учитывать такие показатели, как инфекционно-воспалительные за-



болевания верхних и нижних мочевых путей, мужских половых органов, то распространенность ИМП скорее всего «подтянется» по частоте к респираторным инфекциям. Тяжесть, склонность к рецидивированию и хронизации инфекционного процесса зависят от возбудителей, характерных для ИМП, которые представлены чаще всего грамотрицательной флорой. Причем в последнее время наряду с *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* (характерной для внутрибольничной инфекции) возросла роль казавшихся ранее экзотическими бактерий класса *Mollicutes* (микоплазм и уреоплазм), имеющих мягкую клеточную стенку, что требует иных подходов к лечению.

– Кто должен лечить пациентов с ИМП – уролог или нефролог?

При обращении пациентов с жалобами, характерными для ИМП, к терапевту, семейному врачу, педиатру следует четко знать алгоритм действий в каждой конкретной ситуации и необходимость лечения в специализированном урологическом или нефрологическом отделении. Напомним, что урология – область клинической медицины, изучающая этиологию, патогенез, диагностику заболеваний органов мочевой системы, мужской половой системы, заболеваний надпочечников и других патологических процессов в забрюшинном пространстве и разрабатывающая методы их лечения и профилактики. Нефрология – область медицины, изучающая функции и болезни почек. Урология – хирургическая дисциплина, ветвь хирургии. В отличие от нефрологии предметом изучения урологии являются вопросы хирургического лечения заболеваний вышеперечисленных органов. В компетенции же нефрологов – лечение

таких заболеваний, как гломерулонефрит, пиелонефрит (без наличия препятствий току мочи), поражение почек при системных заболеваниях соединительной ткани, хроническая болезнь почек и т.д.

Если на прием к участковому врачу приходит мужчина с жалобами на дизурические явления, речь, скорее всего, идет о простатите. Это объясняется тем, что наличие у мужчин острого неосложненного цистита наблюдается весьма редко. Это заболевание является прерогативой женщин. Необходимо помнить, что вследствие анатомических особенностей мужского организма цистит и простатит имеют совершенно одинаковую клинику — частое болезненное мочеиспускание. При этом главное отличие острого цистита от простатита состоит в наличии гипертермии. При остром неосложненном цистите температура тела не повышается, в то же время острый простатит будет сопровождаться высокой температурой. Поэтому при жалобах мужчины на дизурию и повышение температуры тела в первую очередь нужно исключить простатит, направив пациента к урологу. Необходимо помнить, что простатиты бывают как бактериальные, так и абактериальные застойные, иногда без воспалительного компонента в секрете предстательной железы. В случае если диагноз простатита не подтверждается, тогда следует предположить цистит. Таким образом, оказать помощь в снижении распространенности мочевых инфекций могли бы и терапевты, и семейные врачи, если бы чаще вспоминали об урологии. В отличие от Запада в нашей стране больной имеет возможность самостоятельно попасть на прием к специалисту узкого профиля — урологу, гинекологу. В то же время, например, в Великобритании, чтобы попасть к врачу узкой специализации, можно прождать не менее 3–4 мес.

— Какие существуют подходы к диагностике ИМП?

Конечно же, обязательным является проведение общего анализа крови и мочи, поскольку есть ситуации, когда симптомы, аналогичные ИМП, возникают не за счет воспаления. Например, синдром хронической тазовой боли, хронический простатит, гиперактивный мочевой пузырь, интерстициальный цистит не сопровождаются специфическими изменениями в моче.

В процессе диагностики ИМП желательно также проведение УЗИ почек и мочевыводящей системы, а у мужчин еще и исследование простаты. Вообще этот метод можно рекомендовать в качестве скринингового наравне с физикальным обследованием, исследованием крови и мочи. Если бы УЗИ органов мочевыделительной системы пациентам соответствующего профиля проводили хотя бы раз в год, то в дальнейшем это позволило бы уменьшить количество осложнений, в частности ИМП. Необходимость проведения ультразвуковой визуализации объясняется тем, что инфекционно-воспалительная патология МВП занимает первое место в числе всех урологических заболеваний, а второе — мочекаменная болезнь (МКБ). При этом обе эти патологии настолько взаимосвязаны, что иногда трудно определить, какая из них является первичной, а какая — вторичной. Поэтому при скрининговом УЗИ можно выявить нарушения отто-

ка мочи, например возникшие в первую очередь на фоне МКБ, а затем при более тщательном исследовании обнаружить и инфекцию. Именно такой алгоритм скрининга весьма эффективен.

До 80-х годов прошлого столетия основным методом исследования для исключения обструкции МВП была хромоцистоскопия (эндоскопическое исследование мочевого пузыря в сочетании с внутривенным введением 2–3 мл 0,4% раствора индигокармина). На сегодняшний день современные ультразвуковые аппараты позволяют визуализировать почки и МВП в достаточной степени, поэтому метод хромоцистоскопии утратил свое значение. Следует отметить, что высокий технический уровень аппаратов для УЗИ позволил также снизить необходимость проведения экскреторной урографии. Эта методика в отличие от хромоцистоскопии дает возможность оценить структурное состояние почки и проходимость мочевых путей. Экскреторная урография — более сложная и менее безопасная для пациента процедура (возможны осложнения в виде аллергических реакций). Еще одним высокоинформативным методом диагностики в урологии является радиоизотопное исследование — реносцинтиграфия. Это исследование дает представление не только о функции почек, но и позволяет оценить уродинамику как верхних, так и нижних мочевых путей, в т.ч. функцию мочевого пузыря. Проведение динамической реносцинтиграфии вместе с непрямой ангиографией позволяет оценить функцию и кровоснабжение каждой почки в отдельности. Программа рефлюксной диагностики по транспорту изотопа дает возможность отслеживать его возврат в мочеточник (пассивный или активный) и таким образом дополняет картину уродинамики в целом.

— Охарактеризуйте, пожалуйста, особенности лечения ИМП на современном этапе

Лечение любого инфекционно-воспалительного заболевания органов мочевыводящей системы базируется на общепринятых принципах:

- установление возбудителя инфекционного процесса;
- определение его чувствительности к антибактериальным препаратам (АБП), на основании которой проводят этиотропную терапию.

Однако достаточно часто врач в своей практике сталкивается с острым случаем заболевания, например с острым циститом или пиелонефритом. В этой ситуации приходится назначать эмпирическое антибактериальное лечение. Такой подход основан на знании о распространенности патогенных микроорганизмов в целом, в данном регионе, в конкретном лечебном учреждении и, естественно, на основании данных о чувствительности микрофлоры к конкретному АБП в данном регионе, стране, лечебном учреждении. Именно эти два фактора являются главными критериями выбора наиболее эффективного АБП. В Украине, как и во всем мире, среди возбудителей ИМП доминирует грамотрицательная флора, чаще представленная факультативным анаэробом *E. coli*. При неосложненных ИМП подходы,

базирующиеся на собственном опыте, логике и здравом смысле врача, дают возможность назначить в определенной мере обоснованную терапию. В случае хронической инфекции антибактериальную терапию следует начинать после получения результатов бактериального посева. При этом возможен следующий вариант развития событий. Например, после получения результатов исследования выясняется, что выявленный в моче возбудитель устойчив ко всем АБП, к которым определялась чувствительность. Что делать в такой ситуации? Прежде всего следует выяснить, к каким АБП вообще чувствителен выделенный у пациента возбудитель. Затем на основании элементарной логики правомерным будет следующий шаг — назначение АБП, к которому чувствительность при проведении бакпосева не определялась. При этом в инструкции к препарату указано, что он активен в отношении данного инфекционного агента. В таком алгоритме принятия решения присутствует определенный уровень доказательности.

Обобщая подходы к антибактериальному лечению ИМП, врачу следует в обязательном порядке обратить внимание на особенности терапии различных форм этой патологии, о которых говорилось выше. Так, при наличии затруднений оттока мочи рассчитывать на успех антибактериальной и противовоспалительной терапии в лечении ИМП нет оснований; например, если речь идет об остром воспалительном заболевании, самом опасном среди всех инфекций МВП — обструктивном пиелонефрите, развившемся на фоне нарушения оттока мочи из верхних мочевых путей. Чаще всего причиной обструкции является конкремент в мочеточнике или в лоханке почки. В этой ситуации назначение бактерицидного АБП без предварительного восстановления пассажа мочи чревато развитием бактериотоксического шока со всеми вытекающими последствиями. Таким образом, в урологии основополагающим принципом успешного лечения является адекватное восстановление уродинамики.

Говоря об эффективности терапии АБП, нельзя не упомянуть о проблеме растущей во всем мире, в т.ч. и в Украине, — антибиотикорезистентности этиопатогенов. В частности, основной возбудитель внебольничной ИМП *E. coli* уже устойчив ко многим АБП. Одним из факторов распространения хронической ИМП и появления осложнений в вышележащих отделах МВП, вплоть до пиелонефритов, являются плохо пролеченные инфекции нижних мочевых путей и прежде всего цистит. Вследствие того, что первичный неосложненный цистит легко поддается лечению, очень часто это приводит к самолечению. В этом как раз и заложен негативный аспект медицинской помощи широкого профиля, который порождает хроническую патологию мочевых путей воспалительного характера и способствует распространению мочевой инфекции. Например, врач-терапевт или семейный врач, назначая необходимую терапию по поводу впервые возникшего острого цистита, таким способом «обучает» пациентку, как следует справляться с этой проблемой. При эффективности впервые назначенной терапии повторяющиеся эпизоды заболевания больная лечит таким же способом (тем же лекар-

ственным средством). Однако грамотный специалист знает, что если цистит развивается чаще двух раз в год, пациентка должна пройти урологическое обследование с целью исследования уродинамики. Необходимо искать причину, источник, который поддерживает данный воспалительный процесс, и исключить способствующие этому факторы. Бывают ситуации, когда больные сами назначают себе лечение по примеру знакомых, которым «когда-то где-то» этот препарат помог. Все перечисленное в комплексе с существующими сегодня короткими схемами антибактериальной терапии (например однократный прием фосфомицина трометамола) способствует формированию высокорезистентных штаммов патогенов и хронизации инфекции. Учитывая сходство течения инфекционных процессов, можно предположить, что подобное может происходить и при лечении других ИМП и мужских половых органов.

В отношении подходов к эмпирической антибактериальной терапии при лечении ИМП хочется отметить следующее. Клиника воспалительных заболеваний Института урологии НАМН Украины, начиная с 2005 г., ежегодно участвует в глобальном исследовании распространенности урологических инфекций (Global prevalence study on infections in urology), которое проводится Европейской ассоциацией урологов. В этом исследовании учитываются такие данные, как распространенность госпитальной инфекции, характеристика этиопатогенной флоры в определенном регионе при конкретной патологии, хирургическом вмешательстве, а также показатели чувствительности этой микрофлоры к различным АБП. Эту информацию специалисты ежегодно собирают в определенные дни октября-ноября, по интернету предоставляют в штаб-квартиру Европейской ассоциации урологов и затем обобщают, анализируют и презентуют в виде доклада на конгрессе и в интернете. Таким образом, сотрудники нашей клиники не только передают свои данные, но и могут получить представление о ситуации в урологических клиниках всего мира, оценить динамику распространенности и чувствительности урологических инфекций как в Украине, так и в других странах.

В настоящее время у нас в стране отмечается низкая чувствительность возбудителей ИМП к триметоприм-сульфаметаксазолу (бисептол, гросептол). При этом достаточно высокой остается чувствительность к фторхинолонам (ципрофлоксацину, левофлоксацину, норфлоксацину). Сегодня АБП данной группы являются препаратами первой линии при лечении ИМП, хотя некоторые из них уже сдают свои позиции. Следует отметить, что до сих пор среди украинских медиков имеется достаточно много приверженцев препаратов нитрофурановой группы и небезосновательно. На сегодняшний день они представлены нитрофурантоином, фуразидином.

— Какие рекомендации Вы можете дать касательно использования гомеопатических и фитопрепаратов?

С учетом того, что на современном этапе развития медицины как клиницистов, так и пациентов интересуют

возможность и эффективность использования этих групп лекарственных средств, в отношении ИМП необходимо сказать следующее. На госпитальном этапе лечения воспалительных заболеваний МВП гомеопатические препараты практически не успевают показать свою эффективность. В большей степени такая терапия подходит для последующей профилактики и предупреждения рецидивов. В то же время сегодня имеется положительный опыт применения препаратов растительного происхождения. Необходимо подчеркнуть, что пациенту следует рекомендовать для приема внутрь фитопрепараты с контролируемой технологией выращивания, изготовления и доказанной эффективностью. К сожалению, таких фитопрепаратов совсем немного. Некоторые пациенты самостоятельно принимают рекомендованные при ИМП сборы лекарственных трав, хотя такая практика не всегда успешна. Отчасти это обусловлено тем, что процедуры по приготовлению травяных сборов к употреблению требуют определенных временных затрат. Такой режим пациент выдерживает недолго, что в конечном итоге снижает приемлемость (комплайентность) лечения. В этом аспекте, конечно, выгоднее принимать официальные формы фитопрепаратов, особенно те, у которых необходимая кратность приема меньше. Что же касается рекомендаций по приему конкретных фитопрепаратов с доказанной эффективностью, которые существенно влияют на какой-либо аспект жизнедеятельности, то в каждой ситуации нужен индивидуальный подход с учетом диагноза и течения заболевания. Например, чтобы вылечить воспалительное заболевание без наличия МКБ, необходимо подкислять мочу, поскольку воспалительный процесс, как правило, сопровождается ощелачиванием мочи. Если же ИМП протекает на фоне МКБ, то в данном случае у пациента с наличием фосфатных камней подкисление мочи показано, а у пациента с уратными конкрементами — противопоказано.

— Сергей Петрович, каким пациентам с ИМП рекомендовано стационарное лечение?

Что касается необходимости лечения конкретного пациента с ИМП в условиях поликлиники или стационара, следует сказать следующее. Если у больного диагностирован первичный хронический пиелонефрит, то ему показано лечение в амбулаторных условиях. В то же время наличие хронического вторичного пиелонефрита может требовать проведения хирургического или эндоскопического вмешательства, и, соответственно, пребывания пациента в условиях стационара. Если при госпитализации у больного с характерными для пиелонефрита жалобами нетотягощающих анамнестических данных, клиницисты расценивают данную патологию как атаку острого пиелонефрита. Это обусловлено тем, что клиника острого пиелонефрита не отличается от обострения хронического, и, следовательно, также не отличается и тактика лечения. Если у пациента пиелонефрит первичный неосложненный, то госпитализация не обязательна. Например, после острого цистита инфекция восходящим путем распространяется на ло-

ханки почек, и у больного с дизурическими явлениями, характерными для поражения мочевого пузыря, повышается температура тела. Если пациент — мужчина, следует предположить простатит или пиелонефрит, если женщина — только пиелонефрит.

За рубежом (в отличие от Украины) пациенты с острым неосложненным пиелонефритом проходят лечение амбулаторно. Это возможно потому, что практически любой кабинет семейного врача или врача общей практики оборудован аппаратом ультразвуковой диагностики, есть возможность быстрого и качественно определения основных показателей крови и мочи. Такое оснащение позволяет провести первичную дифференциальную диагностику в амбулаторных условиях и при необходимости хирургического вмешательства направить пациента в стационар. В то же время следует отметить, что если у мужчины диагностируется пиелонефрит, то он, как правило, осложненный, что является прямым показанием к госпитализации.

В нашей стране пациенты при обращении к врачу с симптомами пиелонефрита подлежат стационарному лечению. Это объясняется тем обстоятельством, что не все приемные отделения и кабинеты врачей, где принимают больных по скорой помощи, обеспечены аппаратом ультразвуковой диагностики и квалифицированным персоналом, что в urgentном порядке позволило бы провести дифференциальную диагностику и определить показания к амбулаторному/стационарному лечению. В клинике воспалительных заболеваний на базе НИИ урологии, в котором персонал несет круглосуточное дежурство, такая возможность имеется. Именно на базе этой клиники (единственной в Украине, специализирующейся на ИМП) организована служба скорой помощи по урологии, которая позволяет оказать помощь больному безотлагательно, независимо от вида патологии. Наша клиника в состоянии осуществлять прием всех пациентов с острой воспалительной урологической патологией — прежде всего с острым пиелонефритом, простатитом, эпидидимитом.

Специалисты нашей клиники, имея более чем двадцатилетний научно-практический опыт (отделение воспалительных заболеваний существует с 1987 г.), добились больших успехов — разработали, освоили и внедрили новые методики лечения. И как результат — значительно сократилось количество оперативных вмешательств у пациентов с воспалительными заболеваниями МВП. Это произошло благодаря достижениям научно-технического прогресса в плане оснащения медицинской аппаратурой (усовершенствование малоинвазивных методик, эндоскопической хирургии), успехам в развитии техники для диагностической визуализации (УЗИ), в результате появления новых эффективных АБП широкого спектра действия и в конечном счете благодаря нашим собственным научно-практическим разработкам и методикам.

Беседу вела Мария Арефьева

Комплексное лечение мужчин с неспецифическими воспалительными заболеваниями половых органов с использованием препарата селективных фитомолекул™ Афлазин™

И.И. Горпинченко, д.мед.н., профессор, генеральный директор Украинского института сексологии и андрологии, руководитель клиники сексологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины»

Ю.Н. Гурженко, д.мед.н., А.М. Корниенко, к.мед.н.; М.Г. Романюк, к.мед.н.
ГУ «Институт урологии НАМН Украины»

А.И. Бойко, к.мед.н., Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

П.М. Клименко, к.мед.н., Крымский государственный медицинский университет им. С.Г. Георгиевского

Одной из серьезных медико-социальных проблем современной сексopatологии и андрологии является тактика ведения пациентов с хроническим уретропростатитом (ХУП) [1-4, 7, 8]. Это обусловлено чрезвычайной распространенностью данной патологии, неудовлетворительными результатами терапии и ежегодным ростом уровня заболеваемости в Украине [5, 6, 9].

До настоящего времени остаются актуальными вопросы диагностики и лечения больных ХУП. Трудности обследования у таких пациентов связаны с полиморфизмом клинической симптоматики и отсутствием адекватной оценки тяжести заболевания.

Лечение ХУП должно быть комплексным и индивидуально подобранным. Оно включает проведение этиологической антибактериальной терапии, а также мероприятий, цель которых — восстановление кровообращения в малом тазу, микроциркуляции в предстательной железе и дренирования простатических желез по их выводным протокам; стабилизация иммунной и гормональной систем; устранение ведущих симптомов заболевания, а также предупреждение развития возможных осложнений. Кроме того, больным ХУП показана физиотерапия и санаторно-курортное лечение.

Пациентам с хроническими воспалительными заболеваниями мужских половых органов рекомендуется: соблюдение общего режима и гигиены половой жизни; противoinфекционное лечение; стимуляция неспецифической реактивности организма (назначение общеукрепляющих средств, ферментов и витаминов); применение спазмолитических средств, анальгетиков и противовоспалительных препаратов; местное лечение и массаж предстательной же-

лезы (по показаниям); проведение физиотерапевтических процедур; психокоррекция.

Этиопатогенетическим разнообразием, индивидуальными особенностями протекания заболевания, а также сравнительно низкой эффективностью лечения ХУП обуславливается необходимость поиска новых средств, улучшающих репродуктивную функцию у мужчин [8].

В настоящее время весьма перспективным представляется поиск медикаментов естественного происхождения, которым отдают предпочтение по сравнению с продукцией химического синтеза [1, 8]. В этой связи особого внимания заслуживают препараты фитотерапевтического ряда, оказывающие полипатогенетическое влияние на организм мужчины, оптимизируя и нормализуя различные его функции.

Во избежание полипрагмазии рекомендуется использовать лекарственные средства, оказывающие действие на несколько звеньев патогенеза болезни, в частности фитопрепараты. Такое утверждение объясняется следующим образом. С одной стороны, при применении многих синтетических лекарственных препаратов мы наблюдаем терапевтические неудачи; ятрогенные осложнения, нарастающие по частоте и тяжести; аллергические реакции; с другой — известно, что средства, изготовленные из лекарственных растений, малотоксичны. При этом возможно проведение длительной курсовой терапии без существенных побочных явлений.

Современная европейская фармакология, успешно изучая многовековой опыт фитотерапии, позволяет внедрить в медицинскую практику ряд высокоэффективных фитопрепаратов. Уже давно известно, что лекарственные средства растительного

происхождения имеют ряд преимуществ перед их синтетическими аналогами (отсутствие осложнений, минимум побочных эффектов, широкие возможности для комбинирования и сочетания растительных компонентов, взаимно усиливающих действие). Сочетание традиционных медикаментов и фитопрепаратов может ускорить лечебный процесс и привести к наиболее выраженному результату. Фитопрепараты, используемые для терапии воспалительных заболеваний половых органов у мужчин, обладают комплексным влиянием практически на все звенья этиопатогенеза.

По мнению многочисленных исследователей, особое место среди лекарственных средств этого ряда занимает препарат АфлазинTM, который производится компанией BURGUNDY Botanical Extracts (Франция) путем комбинации активных фитохимических ингредиентов растительного происхождения. Афлазин является представителем нового класса препаратов — селективных фитомолекулTM.

Селективные фитомолекулы — это результат экологически благоприятных условий культивации, научно обоснованной качественной и количественной селекции определенных молекул, их стандартизации и клинически доказанной эффективности. Селективные фитомолекулы как класс препаратов совершенно безвредны для организма даже при длительном применении, и при этом они не уступают, а иногда и превышают эффективность синтетических веществ. Именно поэтому селективные фитомолекулы используются как альтернатива или мощное дополнение к последним. В отличие от традиционных фитопрепаратов, они содержат уникальные запатентованные молекулярные композиции.

Представитель селективных фитомолекул Афлазин (UTIRoseTM) содержит уникальную комбинацию флавоноидов, проантоцианинов, полисахаридов и органических кислот. Препарат производится по особой технологии из экстракта гибискуса и используется при терапии инфекций мочевыводящих путей (ИМП). Создание этого лекарственного средства является следствием многолетних исследований специалистов при высокоспецифичных условиях культивации его растительного сырья, производящегося на юге Франции.

Основное действующее вещество Афлазина — дельфинидин-3-самбубиозид (85% антоцианинов) также известный как гибисцин.

В ходе проведенных во Франции двойных плацебо-контролируемых исследований была доказана высокая антимикробная активность UTIRose против таких инфекционных возбудителей, как *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Candida albicans* и др. Механизм действия препарата обусловлен окислением мочи (бактериостатический эффект) и антиадгезивными свойствами экстракта, что препятствует адгезии микроорганизмов к стенке мочевыводящих путей, их развитию

и размножению. Кроме того, UTIRose оказывает противовоспалительное и противоотечное действие, обусловленное неспецифическим подавлением активности циклооксигеназы. Афлазин предотвращает развитие дизурических явлений у пациентов с воспалительными заболеваниями мужских половых органов. Также препарат обладает уроантисептическим эффектом. Применение Афлазина не сопровождается возникновением резистентности со стороны микроорганизмов.

Одна капсула Афлазина содержит 200 мг патентованного экстракта гибискуса UTIRose производства BURGUNDY Botanical Extracts. Показаниями к его применению являются: профилактика и лечение острых и хронических ИМП, вызванных чувствительными к экстракту UTIRose микроорганизмами, а также возникших после инструментальных вмешательств (эндоскопического, рентгенологического и гинекологического исследований); терапия ИМП, осложненных экскреторно-токсическим бесплодием, и асимптоматической бактериурии; предупреждение образования мочевых конкрементов при повышении уровня pH мочи, в т.ч. после их изъятия.

Афлазин принимают по 1 капсуле 2 раза в день независимо от приема пищи. Курс лечения составляет 15–30 дней. В случае необходимости препарат можно использовать длительно повторными курсами. Побочных действий не выявлено. Противопоказанием к использованию является повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. При необходимости целесообразно его комбинирование с антибактериальными средствами.

Исходя из вышесказанного, нами проведено клиническое изучение эффективности применения представителя селективных фитомолекул Афлазина производства компании BURGUNDY Botanical Extracts для лечения пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями мужских половых органов, осложненных экскреторно-токсическим бесплодием.

Материалы и методы исследования

В отделе сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины» изучена эффективность использования препарата Афлазин для лечения больных ХУП.

Согласно клинической симптоматике, результатам инструментальной и лабораторной диагностики, у всех пациентов был установлен диагноз «хронический уретропростатит». В соответствии с поставленной задачей в динамике нами было обследовано и пролечено 218 мужчин в возрасте от 22 до 48 лет (средний возраст $35,2 \pm 1,8$ года) и продолжительностью заболевания от 6 мес до 4 лет, страдающих ХУП. Основная группа включала 164 пациента, контрольная — 54. Все участники исследования получали одинаковую базовую терапию, применяемую в клинике для лечения ХУП. Кроме того, пациенты основной группы

принимали препарат Афлазин по 1 капсуле 2 раза в сутки курсом 15 дней.

В начале терапии и по ее окончании оценивали общее состояние больных, результаты анализа секрета предстательной железы, общего анализа мочи, бактериологического исследования.

Все больные получали комплексное противовоспалительное лечение с применением антибактериального препарата. С целью коррекции иммунного статуса и улучшения проникновения антибиотика в зону воспаления назначали индукторы интерферона, гепатопротекторы, сосудистые препараты в зависимости от преобладания ишемических или гиперемических изменений. Пациентам также проводили симптоматическое лечение, физиотерапию (лазеро- и магнитотерапию), применяли противогрибковые препараты, витамины.

Для изучения клинической эффективности препарата Афлазин были определены критерии субъективной (улучшение общего состояния пациента, уменьшение дизурических явлений, болевых ощущений) и объективной (лабораторные и ультразвуковые показатели) оценки. Из исследования были исключены больные с хронической патологией печени и почек.

Критерии включения мужчин в исследование:

- установленный диагноз «хронический уретропростатит»;
- отсутствие тяжелых заболеваний печени, почек и сердечно-сосудистой системы;
- способность пациента к адекватному сотрудничеству с врачом в процессе исследования.

Критерии исключения мужчин из исследования:

- гиперчувствительность к препарату или к его компонентам в анамнезе;
- наличие декомпенсированных заболеваний или острых состояний, способных существенно повлиять на результаты исследования;
- невозможность отказаться от приема алкоголя и/или наркотиков в период исследования;
- участие в любом другом клиническом испытании в последние 3 мес.

Условия выбывания мужчин из исследования:

- индивидуальная непереносимость исследуемого препарата;
- возникновение у пациента в ходе исследования тяжелых и/или неожиданных побочных явлений;
- значительное ухудшение общего состояния в период исследования;
- несоблюдение режима назначения препарата;
- отказ пациента от участия в исследовании.

Клиническая картина ХУП пациентов в обеих группах представлена в таблице 1.

Результаты и их обсуждение

Применение селективных фитомолекул Афлазин в комплексном лечении ХУП обеспечило быстрый клинический эффект. К примеру, алгический синдром у пациентов основной группы купировался на 5-8-е сутки лечения у 114 (91,5%) из 125 обследованных, а у больных контрольной группы к этому времени — у 21 (48,8%) из 43 мужчин. Дизурические явления к 12-м суткам лечения исчезли у 63 (87,5%) из 72 пациентов основной группы и у 7 (30,4%) из 23 — контрольной группы. Выделения из уретры на 10-й день лечения ликвидированы у 51 (100%) пациента основной группы и у 19 (86,3%) из 22 больных контрольной группы. Ощущение жжения и зуд в уретре ликвидированы к концу курса лечения соответственно у всех 63 (100%) и у 21 (95,4%) из 22 пациентов. Из 39 мужчин основной группы, у которых до лечения наблюдалась ускоренная эякуляция, к 10-му дню после комплексного лечения с использованием селективных фитомолекул Афлазин этот симптом исчез у 22 (56,4%) больных, в контрольной группе — у 3 (23,1%) из 13. Болезненность при пальпации предстательной железы разной степени выраженности через 7 дней исчезла у 113 (68,9%) из 164 участников основной группы, а в контрольной группе — у 27 (50,0%) из 54.

Результаты световой микроскопии секрета предстательной железы до и после лечения представлены в таблице 2 и на схеме 1.

Таблица 1. Симптоматика ХУП до лечения в основной и контрольной группах

Симптомы	Основная группа, n (%)	Контрольная группа, n (%)
Алгический синдром	125 (76,1)	43 (79,6)
Дизурические явления	72 (44,0)	23 (42,6)
Выделения из уретры	51 (31,0)	22 (40,7)
Ощущение жжения и зуд в уретре	63 (38,4)	22 (40,7)
Преждевременная эякуляция	39 (23,7)	13 (24,1)
Снижение либидо	33 (20,1)	9 (16,7)
Эректильная дисфункция	24 (14,6)	5 (9,3)
Болезненность при пальпации	164 (100)	54 (100)
Неоднородность структуры по данным УЗИ	149 (90,8)	38 (70,4)
«Размытость» края предстательной железы при УЗИ (признаки застоя и отека)	155 (94,5)	47 (87,0)
Всего	164 (100)	54 (100)

Таблица 2. Мониторинг лейкоцитарной реакции секрета предстательной железы

Группы больных	К-во лейкоцитов в поле зрения микроскопа	
	До лечения	После лечения
Основная (n = 164)	71,3 ± 7,2 p > 0,05	9,9 ± 2,8 p < 0,05 p ¹ > 0,1
Контрольная (n = 54)	67,3 ± 6,8	10,2 ± 3,1 p < 0,05

p – достоверность различий показателей до и после лечения;

p¹ – достоверность различий показателей между группами.

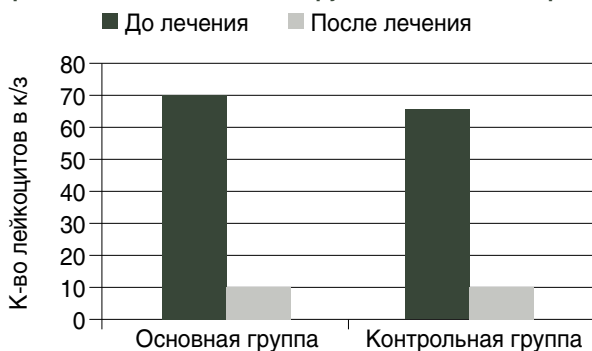
Таблица 3. Изменение размеров предстательной железы в динамике (по данным УЗИ)

Группы больных	Продольный размер		Поперечный размер	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Основная (n = 164)	4,4 ± 0,2 p ¹ > 0,1	4,3 ± 0,2 p > 0,05 p ¹ > 0,1	4,3 ± 0,2 p ¹ > 0,1	4,3 ± 0,2 p > 0,05 p ¹ > 0,1
Контрольная (n = 54)	4,6 ± 0,3	4,4 ± 0,1 p > 0,1	4,4 ± 0,2	4,5 ± 0,3 p > 0,1

p – достоверность различий показателей до и после лечения;

p¹ – достоверность различий показателей между группами.

Схема 1. Мониторинг лейкоцитарной реакции секрета предстательной железы по группам до и после терапии



Как видно из таблицы 2, количество лейкоцитов секрета предстательной железы после лечения достоверно снизилось в обеих группах, но ни в основной, ни в контрольной группах существенных отличий не отмечено.

УЗИ проводили с целью определения продольного и поперечного размеров предстательной железы, ее консистенции, обнаружения конкрементов (табл. 3).

Исходя из данных таблицы 3, достоверных различий продольного и поперечного размеров предстательной железы между группами в динамике не обнаружено.

Бактериологическое исследование секрета предстательной железы позволило выявить наличие бактериальной флоры у 94 (57,3%) больных основной группы из 164. Так, обнаружен рост патогенных и условно-патогенных микроорганизмов: *Staphylococcus spp.* (*Staph. aureus*), *Streptococcus spp.* (*Strept. pyogenes*, *Strept. faecalis*, *Strept. anhaemolyticus*), *Escherichia coli*. После адекватно назначенной антибактериальной терапии у данной группы обследованных рост патогенной

микрофлоры в секрете предстательной железы выявлен только у 8 (8,5%) больных.

В контрольной группе при бактериологическом исследовании секрета предстательной железы зафиксировано наличие бактериальной флоры у 33 (61,1%) больных из 54. После лечения у данной группы обследованных рост патогенных микроорганизмов в секрете предстательной железы выявлен у 4 (12,1%) пациентов.

Во время применения препарата Афлазин у мужчин с ХУП побочные эффекты не отмечены. В целом оценка переносимости селективных фитомолекул Афлазин представлена в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, все 100% больных оценивали переносимость исследуемого препарата как очень хорошую и хорошую.

После окончания курса лечения был произведен анализ эффективности селективных фитомолекул Афлазин пациентами – на основании субъективных ощущений: уменьшение дизурических явлений, ослабление болевых ощущений, улучшение общего состояния; исследователями – по данным анамнеза и лабораторно-инструментальных исследований (табл. 5, схема 2).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что эффективность лечения в основной группе несколько выше, чем в контрольной. По нашему мнению, этот факт объясняется применением селективных фитомолекул Афлазин. Таким образом, лечение как достаточное или высокоэффективное пациенты отметили в 155 (94,5%) случаях из 164 в основной и в 47 (87,0%) из 54 – в контрольной группе, что указывает на значительную терапевтическую ценность применения Афлазина. Разница в эффективности лечения в обеих группах составила 7,5%.

Таблица 4. Оценка переносимости селективных фитомолекул Афлазин

Переносимость	Исследователи		Пациенты	
	n	%	n	%
Очень хорошая	158	96,3	156	95,1
Хорошая	6	3,7	8	4,9
Удовлетворительная	—	—	—	—
Неудовлетворительная	—	—	—	—

Таблица 5. Оценка эффективности лечения ХУП

Эффективность	Основная группа		Контрольная группа	
	n	%	n	%
Отсутствие	3	1,8	2	3,7
Низкая	6	3,6	5	9,3
Достаточная	44	26,9	16	29,6
Высокая	111	67,7	31	57,4

Схема 2. Оценка эффективности лечения неспецифического ХУП в основной (с применением селективных фитомолекул Афлазин) и в контрольной группах



В то же время был проанализирован такой показатель, как длительность периода ремиссии после курса лечения. Из 164 пациентов основной группы на протяжении 12 мес повторное обострение ХУП, требующее медикаментозного вмешательства, отмечалось у 14 (8,5%) пациентов. Из 54 лиц контрольной группы обострение ХУП зарегистрировано у 11 (20,3%). Показатель длительности периода ремиссии по окончании курса лечения у мужчин основной группы по сравнению с контрольной был выше в 2,4 раза.

Кроме того, проанализировано время наступления обострения ХУП после проведенного лечения. В основной группе из 14 пациентов обострение заболевания отмечалось через 6 мес после лечения у одного, через 9 мес — у двух и к концу года — у 11 больных. В контрольной группе в течение 6 мес обострение ХУП зарегистрировано у четырех, к 9 мес — у пяти и к 12 мес — у двух пациентов.

Таким образом, можно сделать вывод, что использование препарата Афлазин снижает риск развития рецидива ХУП и увеличивает продолжительность ремиссии.

Выводы

- Селективные фитомолекулы Афлазин являются эффективным средством для лечения неспеци-

фических ХУП. Клиническая эффективность лечения препаратом составила по данным пациентов 94,5%.

- Использование препарата Афлазин снижает риск развития рецидива ХУП и увеличивает продолжительность ремиссии.
- Афлазин хорошо переносится пациентами. Побочные эффекты во время приема препарата не выявлены.
- Полученные результаты позволяют рекомендовать селективные фитомолекулы Афлазин для комплексного лечения ХУП.

Литература

- Сексология і андрологія / під ред. акад. О.Ф. Возіанова та проф. І.І. Горпинченка. — К.: Здоров'я, 1996.
- Горпинченко І.І., Судариков І.В. Особливості клініки та діагностики хронічного простатиту, ускладненого каменями передміхурової залози // Урологія. — 1997. — № 1. — С. 57-60.
- Тиктинский О.Л. Воспалительные неспецифические заболевания мочеполовых органов. — Ленинград, 1984.
- Тиктинский О.Л., Новиков И.Ф., Михайличенко В.В. Заболевания половых органов у мужчин. — Л.: Медицина, 1986. — 416 с.
- Адашкевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем. Руководство для врачей. — М., 1999. — 416 с.
- Кан Д.В., Сегал А.С., Кузьменко А.Н. Диагностика и лечение хронического неспецифического простатита: методические рекомендации. — М., 1980.
- Roberts R.O., Lieber M.M., Bostwick D.G., Jacobsen S.J. A review of clinical and pathological prostatitis syndromes // Urology. — 1997. — V. 49, N 6. — P. 809-819.
- Leigh D.A. Prostatitis — an increasing clinical problem for diagnosis and management // J. Antimicrob. Chemother. — 1993. — V. 32 (suppl. A). — P. 1-9.
- Michel M.C., Goepel M. Lower Urinary Tract Symptoms suggestive of benign prostatic obstruction — what's the long-term effectiveness of medical therapies? // Eur. Urol. — 2001. — V. 39 (suppl. 3). — P. 20-25.

Aflazin™



Оригинальный представитель селективных фитомолекул™
на основе экстракта Utirose™ для лечения и профилактики
заболеваний мочевыводящих путей

PC №UA/1117/01/01



- снижает риск рецидивов урологических инфекций на 60%
- улучшает урологический комфорт при лечении на 80%



СОСТАВ. 1 капсула AFLAZIN™ содержит 200 мг патентованного экстракта гибискуса UTIRose™ производства BURGUNDY Botanical Extracts (Франция).

Показания к применению:

- профилактика обострений хронических инфекций мочевыводящих путей (ИМП);
- профилактика развития ИМП, в т.ч. после инструментальных вмешательств (эндоскопические, рентгенологические и гинекологические исследования);
- острые и хронические ИМП, вызванные чувствительными к экстракту UTIRose™ микроорганизмами;
- ИМП беременных, начиная с 13-й недели беременности;
- асимптоматическая бактериурия;

- профилактика образования мочевых конкрементов при увеличении pH мочи, в т.ч. после их удаления.

Способ применения и дозы: По 1 капсуле 2 раза в день независимо от приема пищи. Курс лечения составляет 15-30 дней. В случае необходимости AFLAZIN™ может использоваться длительно, повторными курсами.

Побочное действие: Не выявлено.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к любому из компонентов.

Эксклюзивный представитель: ТОВ "Універсальне агентство "ПРО-ФАРМА", Украина, 03115, ул. Н. Котельникова, 1, оф. 97.

Производитель: BURGUNDY Botanical Extracts (Франция).

Анальгетики-антипиретики: безопасность при медицинском применении

А.П. Викторов, д.мед.н., профессор; Т.Л. Шевченко, к.мед.н.; О.В. Кашуба

ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско НАМН Украины»

ГП «Государственный фармакологический центр»

Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВЛС) на протяжении второй половины прошлого века и до настоящего времени являются одной из основных групп фармакологических препаратов, имеющих в арсенале врача. Эти лекарственные средства (ЛС) активно применяются в различных сферах клинической медицины (Дзяк Г.В. и соавт., 1999), что, с одной стороны, связано с наличием у них целого ряда фармакологических свойств (противовоспалительного, анальгетического, жаропонижающего и антитромботического), существенно расширивших в последние десятилетия диапазон показаний к их применению. С другой стороны, это явилось основанием для возникновения дискуссий, касающихся проблем, связанных с рациональной фармакотерапией указанными ЛС. Главным образом речь идет о препаратах, применяемых для лечения простудных заболеваний, таких как анальгетики-антипиретики*: ацетилсалициловая кислота (АСК), ацетаминофен (парацетамол), метамизол (анальгин) и ибупрофен.

Механизм жаропонижающего действия анальгетиков-антипиретиков обусловлен угнетением синтеза простагландинов (ПГ) за счет снижения активности циклооксигеназы (ЦОГ), а именно двух ее изоформ. Так, ЦОГ-1 направляет процессы метаболизма арахидоновой кислоты на выполнение физиологических функций: образование ПГ, цитопротекторное действие на слизистую оболочку желудка, на регуляцию функции тромбоцитов, микроциркуляторного кровотока. ЦОГ-2 образуется только при воспалительных процессах под воздействием цитокинов. При воспалении метаболизм арахидоновой кислоты значительно активируется, повышается синтез ПГ, лейкотриенов, высвобождение биогенных аминов, свободных радикалов, оксида азота и др., что обуславливает развитие ранней стадии воспаления.

ПГ присутствуют во всех клетках организма и являются важными факторами воспаления, активируя нервные окончания (болевые рецепторы) в ответ

на воздействие гистамина, 5-гидрокситриптамина и брадикинина. В патогенез развития лихорадки, опосредованный через гипоталамус, также привлечены ПГ. В результате инфекции или воспаления моноциты крови и макробактериофаги тканей активируются, при этом образуется интерлейкин 1 (ИЛ-1), который через промежуточные звенья (ПГ типа E_2) в гипоталамусе вызывает повышение температуры тела. Среди этих препаратов парацетамол выделяется влиянием на ЦОГ-3 в центральном и периферическом отделах нервной системы, что обуславливает в первую очередь его анальгетический эффект.

Проблемы, связанные с фармакотерапией острых лихорадочных состояний воспалительного генеза, сопровождающихся болевым синдромом, обсуждаются практически постоянно. На смену утратившим свое значение в связи с серьезными побочными реакциями (ПР) амидопирину и фенацетину эту терапевтическую нишу вначале заполнили не менее опасные (особенно при применении в раннем детском возрасте) препараты АСК, метамизола, ацетаминофена, затем появились диклофенак, ибупрофен и нимесулид. Все эти препараты по хронологии выведения на фармацевтический рынок стали активно применять у больных разного возраста (взрослых и детей). Чтобы выявить истинную эффективность и безопасность препарата, активное присутствие на рынке и применение, его необходимо контролировать в соответствии с критериями ВОЗ в течение не менее 15 лет. К концу 80-х годов прошлого века стало понятно, что при сравнении главных фармакологических свойств АСК, метамизола и ибупрофена по противовоспалительной, анальгезирующей и жаропонижающей активности они существенно отличаются друг от друга. Это и стало определяющим фактором в последующей дискуссии относительно их места в фармакотерапии при лихорадочном и болевом синдромах, связанных с воспалением. Установлено, что противовоспалительная активность препаратов АСК и метамизола по сравнению с ацетаминофеном

* По номенклатуре эта группа ЛС значительно шире (Дроговоз С.М., 2010). К ней относятся НПВЛС и препараты с центральным механизмом действия (ацетаминофен, амизон), монопрепараты периферического действия (метамизол, кеторолак) и их комбинации (аскофен, паравит, цитрамон, седалгин-нео, темпалгин, новалгин и др.), спазмо-анальгетики (баралгин, новиган, спазмовералгин нео и т.п.).

Таблица 1. Основные фармакологические свойства некоторых анальгетиков-антипиретиков

Эффект	Ацетаминофен	АСК	Ибупрофен	Метамизол
Анальгетический	+	+	+	+
Противовоспалительный	- +	+	+	-
Жаропонижающий	+	+	+	+

и ибупрофеном незначительна. Что же касается анальгетических свойств, то метамизол и ибупрофен превосходят остальные препараты. В то же время жаропонижающий эффект в целом, в рамках терапевтической широты всех указанных ЛС, примерно одинаков (табл. 1).

В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины представлено более 20 лекарственных форм препаратов отечественного и зарубежного производства, содержащих АСК, более 20 – метамизол, более 160 – ацетаминофен и более 30 – ибупрофен.

Объемы продаж этих ЛС чрезвычайно велики с учетом постоянного роста сезонных простудных заболеваний различного генеза, в первую очередь ОРВИ, а также других патологических состояний, при которых назначение указанных препаратов обоснованно. С учетом частоты назначения, а также распространенного «ответственного самолечения» указанными ЛС актуальным становится вопрос о их эффективном и безопасном применении.

Ацетилсалициловая кислота

Исторически сложилось так, что пальма первенства среди этих ЛС принадлежит АСК. Феликс Хоффманн (Baeyer A G) осуществил промышленный синтез этого препарата (1897) и описал его лечебные свойства. Артур Эйхенгрин, работавший в лабораториях Baeyer, получил образцы АСК в той форме, которая представляла возможность для ее медицинского применения. Новое ЛС было зарегистрировано фирмой Baeyer под торговой маркой «Аспирин». В 1899 г. первая партия аспирина появилась в продаже. Изначально был известен лишь его жаропонижающий эффект, несколько позже выявили также его болеутоляющее и противовоспалительное свойства. В первые годы аспирин выпускали в виде порошка, а с 1904 г. – в форме таблеток.

В 1987 г. в медицинском журнале New England Journal of Medicine появилась публикация, в которой по результатам многолетних исследований подтверждалось еще одно свойство этого препарата – при регулярном его употреблении значительно снижается риск возникновения инфаркта. По новым данным (Викторов А.П., 2009), АСК также снижает риск заболевания раком толстой кишки.

АСК широко применяется в качестве противовоспалительного, жаропонижающего и анальгезирующего средства как самостоятельно, так и в сочетании с другими ЛС при различных ревматических

и простудных заболеваниях. Существует целый ряд готовых препаратов, содержащих АСК (цитрамон, кофецил, асфен, аскофен, ацелизин и др.). В последнее время получены инъекционные препараты, основным действующим веществом которых также является АСК (ацелизин, аспизол).

Еще одной важной особенностью АСК является ее способность оказывать антиагрегационное действие, ингибировать спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов. В связи с тем что АСК влияет на агрегацию тромбоцитов, а также обладает некоторой антикоагулирующей активностью, при использовании этого ЛС следует периодически проводить исследования крови. При нарушении свертывания крови, особенно при гемофилии, возможно развитие кровотечений. Для раннего выявления последствий ulcerогенного действия данного препарата необходимо периодически исследовать кал на наличие крови.

Поскольку АСК является эффективным, вполне доступным и широко применяемым в амбулаторной практике ЛС, использовать его следует с соблюдением мер предосторожности. Последнее связано с побочными эффектами, возникающими при приеме препарата: появлением профузного потоотделения, шума в ушах и ослабления слуха, развитием ангионевротического отека, кожных и других аллергических реакций. В связи с этим необходимо соблюдать осторожность при назначении АСК лицам с повышенной чувствительностью к пенициллинам и другим алергогенным ЛС. При повышенной чувствительности к АСК могут наблюдаться проявления «аспириновой» астмы.

В настоящее время АСК не рекомендуется для использования с целью снижения температуры у детей, особенно при подозрении на вирусное заболевание*. Известно, что применение АСК у этой категории больных может стать причиной некроза печени, развития острой печеночной недостаточности, а также энцефалопатии. Это осложнение известно под названием синдром Рея (Рейе), который в США встречается с частотой примерно 1 случай на 100 000 детей в возрасте до 18 лет; при этом летальность превышает 36%.

Важно учитывать, что при длительном (без врачебного контроля) применении АСК могут возникать такие ПР, как диспепсические расстройства и желудочные кровотечения. При этом поражается слизистая оболочка не только желудка, но и двенадцатиперстной кишки. Появление язв желудка и желудочных кровотечений при приеме АСК

* В 1986 г. Комитет по безопасности ЛС ВОЗ рекомендовал прекратить применение АСК без особой необходимости детям до 12 лет.

объясняется не только резорбтивным действием (торможение факторов свертывания крови и др.), но и ее непосредственным раздражающим влиянием на слизистую желудка, особенно если препарат принимают в виде неизмельченных таблеток. Это относится также и к натрия салицилату.

Для снижения вероятности ulcerогенного действия и желудочных кровотечений АСК и другие салицилаты следует принимать только после еды. Таблетки рекомендуется тщательно измельчать и запивать большим количеством жидкости (лучше молоком). В то же время имеются указания, что желудочные кровотечения могут наблюдаться и при приеме АСК после еды. При длительном применении салицилатов следует учитывать возможность развития анемии, поэтому необходимо систематически проводить анализ крови и исследовать кал на наличие крови.

Необходимо также учитывать возможный риск возникновения и развития ПР (табл. 2). В последнее время Г. Синх было доказано (2009), что однократный прием АСК с неселективными НПВЛС в течение 60 дней в году повышает в три раза вероятность возникновения инфаркта миокарда.

В связи с изложенным выше противопоказаниями к применению АСК и других салицилатов являются язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также гастродуоденальные кровотечения. Противопоказано также их использование при язвенной болезни в анамнезе, портальной гипертензии, венозном застое (в связи с понижением резистентных свойств слизистой желудка), при нарушении свертывания крови. Препараты АСК нельзя назначать детям до 12 лет при вирусных заболеваниях из-за риска развития синдрома Рея. АСК не применяют также при бронхиальной

Таблица 2. Ситуации абсолютного риска при применении некоторых НПВЛС из группы анальгетиков-антипиретиков (Дюкс М.Н.Г., 1983; Насонова В.А., Насонов Е.Л., 2003)

Ацетаминофен	АСК	Ибупрофен	Метамизол
У новорожденных в течение первых нескольких недель жизни применение препарата сопряжено с риском, поскольку у них еще не сформирован биологический алгоритм трансформации препарата – путем конъюгации с глюкуроновой кислотой. Могут обостряться различные заболевания. Не рекомендуется назначать препарат пациентам с тяжелыми заболеваниями сердца, почек и легких. Парацетамол может угнетать активность генетического варианта фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы	Семейная непереносимость АСК в сочетании с триадой симптомов: полипы носа, атрофический ринит, бронхиальная астма. Чаще всего выявляют у женщин среднего возраста, но известны случаи заболевания у детей. Очень часто триада сопровождается крапивницей, ангионевротическим отеком и эозинофилией. Иногда отмечают бронхоспазм, устойчивый к какой-либо терапии. У больных с непереносимостью АСК возможно увеличение продолжительности кровотечения даже при назначении низких доз препарата. АСК усиливает гемолиз у пациентов с вариантным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Отмечают развитие геморрагий у женщин, принимавших до родов АСК, и у младенцев, родившихся у них. Поскольку препарат экскретируется с материнским молоком, то у грудных детей и детей раннего возраста также возможны проявления геморрагий. Особенно чувствительны дети до двух лет. У них даже на фоне приема терапевтических доз АСК могут возникать пирексия, гипервентиляция, мозговые симптомы вследствие развития метаболического ацидоза; возможны гипогликемия, судороги, а также гипергликемия. К серьезным осложнениям у детей ранних возрастных групп относят дегидратацию, гиперпирексию, гипернатриемию в связи с токсическим влиянием избыточной концентрации АСК на почки при длительном применении	У больных пептическими язвами назначение препарата требует строгой оценки соотношения польза/риск. Риск возникновения тяжелых реакций гиперчувствительности выше у больных системной красной волчанкой. Препарат рекомендуется применять при беременности лишь в ситуациях, когда польза превышает риск	Отягощенный аллергический анамнез, заболевания крови, сопровождающиеся различными проявлениями лейкопении. Анемия любой этиологии; гепато- и нефропатия; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Препарат не рекомендуется назначать при беременности и кормлении грудью. Противопоказанием к применению является возраст до 12 лет

астме, поскольку у таких пациентов может возникнуть так называемая аспириновая астма.

Ацетаминофен

Другим популярным представителем анальгетиков-антипиретиков является ацетаминофен (парацетамол). Он впервые был предложен к медицинскому применению в 1955 г. в США компанией McNeil Laboratories под торговой маркой «Тайленол» в качестве боле-утоляющего и жаропонижающего ЛС для детей. В Великобритании ацетаминофен поступил в продажу только по рецепту в 1959 г. под торговым названием «Панадол» (в настоящее время выпускается группой компаний GlaxoSmithKline в различных лекарственных формах и является безрецептурным препаратом). Его рекламировали как безопасное для слизистой желудка средство, в отличие от АСК, раздражающей слизистую.

Препараты ацетаминофена относительно широко стали использоваться после изъятия из оборота амидопирин и фенацетин. Появилось множество парацетамолсодержащих комбинированных лекарственных форм, в т.ч. в сочетании с АСК, метамизолом, кодеином, кофеином и другими препаратами.

В 80-е годы ВОЗ рекомендовала ацетаминофен как самый безопасный в то время анальгетик-антипиретик.

Вместе с тем в США на протяжении нескольких лет начали проводить анализ осложнений, вызываемых ацетаминофеном. Решение о возможности применения препарата было взято под контроль FDA в связи с участвовавшими случаями поражения печени, вызванными передозировкой этого ЛС. Согласно официальным данным, употребление ацетаминофена – самая распространенная причина поражения печени в США. Ежегодно к врачам с таким диагнозом обращаются около 60 тыс. человек, при этом 458 из этих случаев имеют летальный исход. Отравлений не предотвратила даже многолетняя образовательная кампания, проводившаяся на общегосударственном уровне. Одной из причин отмеченного явления стало то обстоятельство, что американцы используют ацетаминофен чаще, чем другие болеутоляющие средства, так как по их мнению он меньше вредит пищеварительной системе.

Препарат блокирует обе формы фермента, ЦОГ-1 и ЦОГ-2, ингибируя тем самым синтез ПГ. Действует преимущественно в ЦНС, влияя на центры боли и терморегуляции. В периферических тканях клеточные пероксидазы нейтрализуют влияние ацетаминофена на ЦОГ, что объясняет практически полное отсутствие противовоспалительного эффекта. Не блокируя синтез ПГ в тканях, препарат не оказывает отрицательного воздействия на слизистую ЖКТ и водно-солевой обмен (задержка ионов Na^+ и воды).

Ацетаминофен хорошо абсорбируется, достигая максимальной концентрации через 0,5-2 ч после приема; с белками плазмы связывается на 15%, ак-

тивно проникает через гематоэнцефалический барьер, относительно слабо – в грудное молоко. Около 97% препарата метаболизируется в печени: 80% – вступает в реакции конъюгации с глюкуроновой кислотой и сульфатами с образованием неактивных метаболитов (глюкуронида и сульфата парацетамола), 17% – гидроксилируют в восемь активных метаболитов, которые конъюгируют с глутатионом с образованием уже неактивных веществ. При недостатке глутатиона они могут блокировать ферментные системы гепатоцитов и вызывать их некроз. В метаболизме препарата также участвует изофермент CYP2E1.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) ацетаминофена – 1-4 ч. Элиминируется почками в виде метаболитов, около 3% – в неизменном виде. У пациентов пожилого возраста клиренс препарата снижается и увеличивается $T_{1/2}$.

Ацетаминофен показан при лихорадочном синдроме на фоне инфекционных заболеваний, болевом синдроме (слабой и умеренной выраженности): артралгии, миалгии, невралгии, мигрени, зубной и головной боли, альгодисменореи. Максимальная продолжительность лечения – 5-7 дней. При лихорадочном синдроме, не купируемом на протяжении более трех дней на фоне применения ацетаминофена, и наличии болевого синдрома более пяти дней требуется консультация врача.

Для снижения риска развития нежелательных ПР следует принимать минимальную эффективную дозу максимально возможным коротким курсом.

В Украине по состоянию на начало 2008 г. для медицинского применения были разрешены почти 300 наименований (по номенклатуре) препаратов, содержащих в качестве основного действующего вещества ацетаминофен. Среди них монопрепараты представляли 20,9% (отечественного производства 22,5%, зарубежного 77,5%), комбинированные – 79,1% (отечественного производства 16,2%, зарубежного 83,8%). Следует подчеркнуть, что лекарственные формы ацетаминофена для детей составляли 23,7%.

Как указывалось выше, ацетаминофен является одним из наиболее распространенных в мире анальгетиков-антипиретиков. Например, в США в 2002 г. насчитывалось 75 млн человек, страдавших хронической болью. В связи с этим Американский институт ревматологии рекомендовал ацетаминофен как препарат первой линии при легкой и умеренной боли. Учитывалось то обстоятельство, что это ЛС лишено ПР, присущих другим НПВЛС, а его анальгетическое действие эквивалентно таковому у АСК. Вместе с тем необходимо учитывать существующий риск при медицинском применении препарата. Так, риск гепатотоксического действия повышен у пациентов с поражениями печени, обусловленными злоупотреблением алкоголя. Применение ацетаминофена может исказить результаты лабораторных исследований при количественном определении содержания глюкозы и

мочевой кислоты в сыворотке крови. При проведении длительного курса лечения необходим обязательный контроль состава периферической крови и функционального состояния печени. Особенно актуально является отсутствие данных о риске возникновения ПР для плода и для женщины при приеме препарата беременными.

Значительная часть известных ПР при применении ацетаминофена прогнозируема, в частности нарушения функции печени, развитие которых на протяжении последних десятилетий является предметом интенсивных дискуссий.

В последние годы появились данные о гепатотоксическом эффекте ацетаминофена при его умеренной передозировке, при назначении в высоких терапевтических дозах и одновременном приеме алкоголя или индукторов микросомальной ферментной системы печени P_{450} (антигистаминных препаратов, глюкокортикоидов, фенobarбитала, этакриновой кислоты).

Одномоментный прием ацетаминофена в дозе более 10 г для взрослых или более 140 мг/кг для детей приводит к отравлению, сопровождающемуся тяжелым поражением печени. Причиной этого является истощение запасов глутатиона и накопление промежуточных продуктов метаболизма парацетамола, обладающих гепатотоксическим действием. Подобная картина может наблюдаться и при приеме обычных доз препарата в случае сопутствующего применения индукторов ферментов цитохрома P_{450} у лиц, систематически употребляющих алкоголь (для мужчин — ежедневный прием свыше 700 мл пива или 200 мл вина, для женщин — дозы в два раза меньше), особенно если ацетаминофен принят через короткий промежуток времени после употребления алкоголя.

У детей раннего возраста гепатотоксический эффект ацетаминофена проявляется в меньшей степени, чем у взрослых, из-за другого пути метаболизма.

Имеются данные, что при длительном приеме ацетаминофена более 1 таблетки в день (более 1000 таблеток на протяжении всей жизни) вдвое повышается риск развития тяжелой анальгетической нефропатии, приводящей к терминальной почечной недостаточности. В основе лежит нефротическое действие метаболитов ацетаминофена, особенно парааминофенола, который накапливается в почечных сосочках, связывается с SH-группами, вызывая тяжелые нарушения функции и структуры клеток, вплоть до их гибели. На индивидуальную чувствительность к препарату влияют не только возраст, но и пол, факторы питания, системные заболевания, одновременное введение нескольких ЛС и генетическая предрасположенность.

На основании изложенного выше при применении ацетаминофена следует учитывать противопоказания и возможные риски при его назначении, такие как:

- повышенная чувствительность к препарату или другим НПВЛС;

- возраст до 1 мес (период новорожденности);
- беременность (III триместр);
- сахарный диабет;
- почечная и печеночная недостаточность;
- алкоголизм;
- врожденные гипербилирубинемии (синдром Жильбера, Дубина — Джонсона и Ротора);
- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- выраженная анемия;
- лейкопения;
- хронические сердечно-сосудистые заболевания (сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца);
- язвенные поражения ЖКТ в анамнезе.

Согласно информации Государственного фармакологического центра МЗ Украины, полученной из всех регионов нашей страны в 1996-2007 гг., в структуре ПР, вызываемых НПВЛС и анальгетиками-антипиретиками, ПР при использовании препаратов, содержащих в качестве основного действующего вещества ацетаминофен, составили 5,9%. При этом 36,8% ПР, регистрируемых при медицинском применении этих ЛС, были представлены лекарственными формами для детей. Чаще всего ПР наблюдались у детей первого года жизни (57,7%). Вторую, небольшую по численности группу составили дети в возрасте от одного до трех лет (35,1%). Среди взрослого населения ПР чаще отмечались у женщин в возрасте 19-45 лет (27,2%). По своему типу 71,3% ПР относились к несерьезным, ожидаемым ПР и в 44,2% случаев — исчезали без последствий после отмены препарата. Среди системных ПР по клиническим проявлениям доминировали аллергические реакции (95%): изменение кожи и ее производных, отек Квинке, анафилактический шок и др. ПР со стороны ЖКТ, печени и желчевыводящих путей составили 2,4%. В связи с вышеизложенным, а также с наличием на рынке Украины нескольких сотен препаратов, содержащих ацетаминофен и его различные комбинации, с активным медицинским назначением и массовым использованием в рамках «ответственного самолечения», контроль за безопасностью ацетаминофена представляется чрезвычайно важной задачей, стоящей как перед производителями этих ЛС, так и перед регуляторной системой здравоохранения в целом.

К сожалению, картину ПР при применении ацетаминофена дополняют отравления этим препаратом, чаще всего, по данным литературы (А.П. Виктор, 2009), являющиеся следствием суицидальных попыток. Во многих странах передозировка ацетаминофена является актуальной проблемой. Так, в США только с 1976 по 1985 г. зарегистрировано около 11 000 случаев продолжительной передозировки этого ЛС, подавляющее большинство из которых представляло собой попытки суицида. При острой передозировке ацетаминофена возникают тяжело протекающее заболевание печени и поражение почек. Токсичность его повышается у детей

при хронических заболеваниях, в случае одновременного назначения других ЛС, при сахарном диабете, ожирении, хроническом недостаточном питании, длительном голодании, гепатотоксических реакциях в семейном анамнезе, при сопутствующей вирусной инфекции.

При интоксикации ацетаминофеном необходимо иметь в виду, что форсированный диурез малоэффективен и даже опасен, а перитонеальный диализ и гемодиализ не эффективны. Ни в коем случае нельзя применять антигистаминные препараты, глюкокортикоиды, фенobarбитал и этакриновую кислоту, которые могут оказать индуцирующее влияние на ферментные системы цитохрома P₄₅₀ и усилить образование гепатотоксических метаболитов.

Проблемы эффективного и безопасного применения ацетаминофена будут, по-видимому, еще многие годы находиться под пристальным вниманием врачей разных специальностей. По мере расширения и углубления наших знаний о природе патологических процессов и клинко-фармакологических особенностей ЛС будут изменяться стратегия и тактика медикаментозного лечения в интересах качества жизни пациентов.

Метамизол

Хронологически во второй половине прошлого века метамизол активно занял свою позицию среди анальгетиков-антипиретиков. Препарат был синтезирован сотрудником компании «Хехст» (Германия) Людвигом Кнорром в 1920 г. и стал известен в качестве болеутоляющего и жаропонижающего ЛС.

Метамизол относится к НПВЛС, к группе производных пиразолона. По механизму действия он, как и другие НПВЛС, неселективно блокирует ЦОГ и снижает образование ПГ из арахидиновой кислоты, препятствует проведению болевых экстра- и проприорецептивных импульсов по пучкам Голля и Бурдаха, повышает порог возбудимости таламических центров болевой чувствительности, увеличивает теплоотдачу. Отличительной чертой этого ЛС являются слабый противовоспалительный эффект, выраженное анальгезирующее, жаропонижающее и спазмолитическое (в отношении гладкой мускулатуры мочевыводящих и желчевыводящих путей) действие. Эффект развивается через 20–40 мин после приема внутрь и достигает максимума через 2 ч. Препарат хорошо и быстро всасывается в ЖКТ, в стенке кишечника гидролизует с образованием активного метаболита. Неизмененный метамизол в крови отсутствует и только после внутривенного введения обнаруживается в незначительной концентрации в плазме. Связь активного метаболита с белками — 50–60%. Препарат трансформируется в печени, выводится почками. В терапевтических дозах проникает в материнское молоко. Показан при лихорадочном синдроме (инфекционно-воспалительных заболеваниях, укусах насекомых,

посттрансфузионных осложнениях), болевом синдроме слабой и умеренной выраженности: невралгия, миалгия, артралгия, желчная колика, кишечная колика, почечная колика, травмы, ожоги, декомпрессионная болезнь, опоясывающий лишай, орхит, радикулит, миозит, послеоперационный болевой синдром, головная, зубная боль, альгодисменорея и т.д.

Метамизол вызывает ПР, системно близкие к таковым у АСК и парацетамола:

- *со стороны мочевыделительной системы*: нарушение функции почек, олигурия, анурия, протеинурия, интерстициальный нефрит, окрашивание мочи в красный цвет;
- *аллергические реакции*: крапивница (в т.ч. на конъюнктиве и слизистой носоглотки), ангионевротический отек, в редких случаях — злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса — Джонса), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), бронхоспастический синдром, анафилактический шок;
- *со стороны органов кроветворения*: агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения;
- *прочие*: снижение уровня артериального давления (АД);
- *местные реакции*: при внутримышечном введении возможны инфильтраты в месте введения с последующим абсцедированием при отсутствии своевременного консервативного лечения или при ослабленном состоянии защитных систем организма.

В ряде государств, включая Швецию (с 1972 г.), США (с 1977 г.), Японию, Австралию и некоторые страны Европейского союза, метамизол запрещен из-за возникновения ПР, главным образом из-за риска развития агранулоцитоза (вероятность риска смертельного исхода примерно 7%). Агранулоцитоз возникает в связи с тем, что метамизол вызывает гемолиз эритроцитов за счет образования иммунных комплексов, которые адсорбируются на мембранах эритроцитов, повреждая их. В 70-е годы прошлого века оценка вероятности риска возникновения этого вида ПР была существенно завышена по сравнению с данными, полученными в конце 90-х годов. В настоящее время риск возникновения этого осложнения оценивается как 0,2–2 случая на 1 млн человеко-дней использования. Тем не менее сохраняется запрет на использование этого ЛС в большинстве стран. В Германии, например, метамизол отпускается только по рецепту врача.

При передозировке чаще всего отмечаются: тошнота, рвота, гастралгия, олигурия, гипотермия, снижение уровня АД, тахикардия, одышка, шум в ушах, сонливость, бред, нарушение сознания, острый агранулоцитоз, геморрагический синдром, острая почечная и/или печеночная недостаточность, судороги, паралич дыхательной мускулатуры.

Противопоказания к медицинскому применению данного препарата обусловлены особенностями

ПР и возможными клиническими проявлениями передозировки. К таковым относятся гиперчувствительность, угнетение системы кроветворения (агранулоцитоз, цитостатическая или инфекционная нейтропения), печеночная и/или почечная недостаточность, наследственная гемолитическая анемия, связанная с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, «аспириновая» астма, анемия, лейкопения, беременность (особенно в I триместре и в последние 6 нед), период лактации. С осторожностью препарат применяют в грудном (младенческом) возрасте (до 3 мес), при заболеваниях почек (пиелонефрит, гломерулонефрит, в т.ч. в анамнезе), при длительном злоупотреблении этанолом. Не рекомендуется внутривенное введение препарата пациентам с систолическим АД ниже 100 мм рт. ст. или при нестабильности кровообращения (например на фоне инфаркта миокарда, множественной травмы, начинающегося шока).

При назначении метамизола необходимо учитывать следующее.

- Непереносимость этого ЛС встречается весьма редко, однако угроза развития анафилактического шока после внутривенного введения препарата относительно выше, чем при приеме внутрь.
- У пациентов с atopической бронхиальной астмой и поллинозом имеется повышенная вероятность развития аллергических реакций.
- Поскольку на фоне приема метамизола натрия возможно развитие агранулоцитоза, при выявлении немотивированного подъема температуры тела, озноба, боли в горле, затрудненного глотания, стоматита, а также при развитии явлений ангиита или проктита необходима немедленная отмена препарата.
- Не рекомендуется регулярный длительный прием метамизола из-за его миелотоксичности.
- В случае длительного применения (более 3 сут) необходим постоянный контроль состава периферической крови (лейкоцитарная формула).
- Препарат следует назначать строго по показаниям, применять с особой осторожностью и лишь под контролем врача (внутримышечное введение): в педиатрии и у лиц пожилого возраста при заболеваниях почек и печени в анамнезе; при одновременном использовании цитостатиков; при лечении пациентов с систолическим АД ниже 100 мм рт. ст. и нестабильной гемодинамикой; при злоупотреблении алкоголем; отягощенном аллергологическом анамнезе; заболеваниях крови.
- Недопустимо применение препарата для снятия острой боли в животе (до уточнения диагноза).
- При внутримышечном введении необходимо использовать длинную иглу.
- Возможно окрашивание мочи в красный цвет в связи с выделением метаболита.

Большинство состояний, при которых показано применение инъекционной формы метамизола, исключает возможность управления транспортными средствами и механизмами. В других случаях во время лечения необходимо воздерживаться от управления автотранспортом и выполнения потенциально опасных видов деятельности, связанных с необходимостью концентрации внимания и повышения скорости психомоторных реакций.

Взаимодействие с другими ЛС при введении раствора метамизола (в одном шприце) с каким-либо другим ЛС (табл. 3). Анальгетический эффект повышается при одновременном применении с транквилизаторами, седативными препаратами, кодеином, блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов, пропранололом. Одновременное применение с другими ненаркотическими анальгетиками, трициклическими антидепрессантами, контрацептивными гормональными средствами и аллопуринолом может привести к усилению токсичности метамизола. Тиамазол и сарколизин повышают риск развития лейкопении при применении одновременно с метамизолом.

Хотя во многих странах существует негативное отношение к применению монопрепаратов, содержащих метамизол, в настоящее время его комбинированные лекарственные формы (несколько десятков) довольно активно используются, особенно при самолечении. Следует подчеркнуть, что несмотря на различные мнения по поводу роли и места современных анальгетиков-антипиретиков в терапии лихорадочных состояний, сопровождающихся болевым синдромом, их применение сегодня остается на чрезвычайно высоком уровне. Очевидно, что в ближайшей перспективе не предвидится адекватной по своей эффективности и безопасности замены этих ЛС. В связи с вышеизложенным дальнейшее накопление опыта их применения и обоснованные подходы к назначению являются основной задачей клинической фармакологии и терапии. Особое значение следует придать изучению и обобщению информации, связанной с проявлением ПР данных ЛС. Как указывалось выше, ПР, выявленные при применении анальгетиков-антипиретиков и в прошлом, и в настоящем, являлись причиной всевозможных требований к ограничению их назначения, запрету, исключению из дальнейшего оборота целого ряда представителей указанной группы препаратов.

Результаты анализа известных системных проявлений ПР при приеме ЛС, представленных в таблице 3, свидетельствуют о том, что у них есть ряд общих негативных свойств, однако степень выраженности и опасности по своим последствиям неодинакова. Так, по влиянию на ЖКТ наиболее опасен ибупрофен, а по степени влияния на функцию почек, систему кроветворения, частоту и тяжесть аллергических реакций остальные три препарата практически одинаковы. Подобная мозаичность клинической манифестации при отсутствии

Таблица 3. Сравнительная характеристика основных системных проявлений ПР НПВЛС
(Чекман И.С. и соавт., 2001; Лоуренс Д.Р. и соавт., 2002; Насонов В.А., Насонова Е.В., 2003; Зупанец И.А. и соавт., 2005)

Нарушения со стороны органов и систем	Особенности проявления ПР		
	Ибупрофен	АСК	Ацетаминофен
ЖКТ	Тошнота, рвота, абдоминальная боль, изжога, анорексия, диарея, метеоризм, НПВЛС-гастропатия; при длительном применении – гепатотоксичность	Тошнота, анорексия, гастралгия, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, печеночная недостаточность, синдром Рея (энцефалопатия и острая жировая дистрофия печени с быстрым развитием печеночной недостаточности)	Тошнота, гепатотоксическое действие с развитием печеночной недостаточности (особенно в детском возрасте)
ЦНС	Головная боль, головокружение, ухудшение слуха, шум в ушах, бессонница, возбуждение, сонливость, депрессия	–	Бессонница, раздражительность, психомотормное возбуждение
Аллергические реакции	Кожная сыпь, зуд, крапивница, отек Квинке (редко), асептический менингит (чаще у пациентов с аутоиммунными заболеваниями), бронхоспазм	Кожная сыпь, отек Квинке, формирование на основе гап-тенового механизма «аспириновой» бронхиальной астмы и «аспириновой» триады (сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, непереносимости к АСК и ЛС пиразолонового ряда), анафилаксия	Анафилактический шок, кожные реакции (эритематозная, уртикарная, папулезная сыпь), крапивница, отек Квинке, синдром Стивенса – Джонса, синдром Лайелла
Сердечно-сосудистая система	Сердечная недостаточность, тахикардия, повышение АД	–	В высоких дозах гипотония, ослабление сердечной деятельности, отек легких
Мочевыделительная система	Отечный синдром, нарушение функции почек	Почечная недостаточность	Нарушение функции почек, олигурия, анурия, окрашивание мочи в темно-желтый или красный цвет
Система кроветворения	Анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз, лейкопения	Анемия, тромбоцитопения, лейкопения	Анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз, лейкопения
Другие ПР	Усиленное потоотделение	–	Нарушения со стороны дыхательной системы, бронхоспазм
При длительном применении	Изыязвление слизистой оболочки ЖКТ, кровотечение (желудочно-кишечное, из деса, маточное, геморроидальное), нарушение цветовой адаптации, амблиопия	Головокружение, головная боль, нарушение зрения, шум в ушах, рвота, гипокоагуляция, кровотечения, снижение остроты слуха, бронхоспазм, интерстициальный нефрит, преренальная азотемия с повышением креатинина в крови и гиперкальциемией, папиллярный некроз, острая почечная недостаточность, нефротический синдром, асептический менингит, усиление симптомов хронической сердечной недостаточности	Развитие хронической почечной, печеночной недостаточности, гемолитическая, апластическая анемия, панцитопения

Таблица 4. Сравнительная характеристика последствий взаимодействия некоторых ЛС и пищевых продуктов с анальгетиками-антипиретиками

ЛС и пищевые продукты	Ибупрофен	АСК	Ацетаминофен	Метамизол
Алкалоиды раувольфии	–	Снижение действия АСК	–	–
Алкоголь и содержащие его продукты	Риск развития геморрагических осложнений	Усиление ulcerогенного действия АСК	Усиление токсического действия препарата	Усиление действия алкоголя
Аллопуринол	–	Снижение действия аллопуринола	Снижение действия аллопуринола	Увеличение токсичности метамизола
Наркотические анальгетики	Усиление действия наркотических анальгетиков	Усиление действия наркотических анальгетиков	Усиление действия наркотических анальгетиков	Усиление действия наркотических анальгетиков
Антацидные ЛС	Снижение всасывания ибупрофена	Снижение всасывания АСК	Снижение всасывания ацетаминофена	Снижение всасывания метамизола
Антигипертензивные ЛС	–	Снижение антигипертензивного действия	–	–
Антибиотики (аминогликозиды)	Риск развития нефротоксичности	Риск развития нефротоксичности	Риск развития нефротоксичности	Риск развития нефротоксичности
Антибиотики (цефалоспорины)	Риск развития нефротоксичности	Риск развития нефротоксичности	Риск развития нефротоксичности	Риск развития нефротоксичности
Антигистаминные ЛС	–	Повышение риска развития ПР АСК	–	Повышение эффекта метамизола
Антидепрессанты	–	Снижение антидепрессивного действия	–	Усиление токсичности метамизола
Антикоагулянты (прямые и непрямые)	Риск развития желудочного кровотечения	Риск развития желудочного кровотечения	Повышение действия антикоагулянтов	Повышение действия антикоагулянтов
Барбитураты	Снижение жаропонижающего действия ибупрофена	Снижение жаропонижающего действия АСК	Снижение жаропонижающего действия ацетаминофена	Понижение эффективности метамизола
Вишневый и смородиновый соки	Замедление всасывания ибупрофена	–	–	–
Глюкокортикоиды	Риск развития желудочного кровотечения	Риск развития желудочного кровотечения	–	Повышение активности глюкокортикоидов
Дигоксин	–	Снижение действия дигоксина	–	–
Дигитоксин	–	Снижение действия дигитоксина	–	–
Дихлортиазид	Снижение действия мочегонного ЛС	Усиление действия тиазидных диуретиков	–	–
Докоциклин	–	Снижение действия антибиотиков	–	–
Ингибиторы АПФ	Снижение действия АПФ	–	–	–
Индапамид	–	Усиление действия индапамида	–	–
Кофеин и танин	–	Усиление ulcerогенного действия АСК	Снижение скорости и степени всасывания ацетаминофена	–
Кислые фруктовые соки	–	Усиление фармакологического эффекта АСК, вплоть до интоксикации	–	–

ЛС и пищевые продукты	Ибупрофен	АСК	Ацетаминофен	Метамизол
Левамизол	–	Риск развития желудочного кровотечения	–	–
Метоклопрамид	–	–	Повышение всасывания ацетаминофена	–
Метотрексат	Усиление ПР ибупрофена	Усиление токсического действия метотрексата и ПР АСК	Усиление ПР ацетаминофена	Усиление ПР метамизола
Натрия гидрокарбонат	Усиление ренального клиренса ибупрофена	Усиление ренального клиренса АСК	Усиление ренального клиренса ацетаминофена	Усиление ренального клиренса метамизола
НПВЛС	Усиление ПР НПВЛС	Усиление ПР НПВЛС	Усиление ПР НПВЛС	Усиление ПР НПВЛС
Оральные контрацептивы	Снижение контрацептивного действия	Снижение контрацептивного действия	Снижение контрацептивного действия	Снижение контрацептивного действия
Пенициллины	–	Взаимное усиление действия обоих ЛС	–	–
Пероральные гипогликемические ЛС	Усиление гипогликемического действия	Усиление гипогликемического действия	Усиление гипогликемического действия	Усиление гипогликемического действия
Препараты золота	Риск развития нефротоксичности	Риск развития нефротоксичности	Риск развития нефротоксичности	Риск развития нефротоксичности
Пробенецид	–	Усиление урикозурического действия	–	–
Пропранолол	–	Снижение действия АСК	–	Повышение эффективности метамизола
Психотропные ЛС	–	Развитие выраженной заторможенности при применении высоких доз АСК	–	–
Рентгеноконтрастные ЛС	–	–	–	Не следует применять совместно с метамизолом
Циклоспорины	–	–	–	Снижение концентрации циклоспорина
Сарколизин	–	–	–	Повышение риска развития лейкопении
Снотворные и седативные ЛС	–	Развитие заторможенности	–	Повышение анальгетических эффектов метамизола
Сахарный сироп	Замедляет всасывание ибупрофена	–	–	–
Спиринолактон	–	Уменьшение диуретического действия спиронолактона	–	–
Фибринолитические ЛС	Усиление действия фибринолитических ЛС	Усиление действия фибринолитических ЛС	Усиление действия фибринолитических ЛС	–
Фенотиазиновые нейролептики	Риск развития выраженной гипотермии	Риск развития выраженной гипотермии	Риск развития выраженной гипотермии	Риск развития выраженной гипотермии
Фуросемид	Снижение действия мочегонного ЛС	Усиление диуретического действия фуросемида	–	Усиление гипогликемического действия
Холестирамин	Снижение всасывания ибупрофена	Снижение всасывания АСК	Снижение всасывания ацетаминофена	Снижение всасывания метамизола

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

принципиально объединяющих параметров ПР представителей этой группы ЛС требует внимания врача к факторам риска при выборе препарата.

Учет возможных рисков при выборе любого ЛС как со стороны организма пациента, так и связанных с особенностями клинико-фармакологической характеристики выбираемого препарата играет значительную роль в решении фармакотерапевтических задач. Для обсуждаемых анальгетиков-антипиретиков они в значительной степени определены как:

- патология ЖКТ в анамнезе (связанная или не связанная с НПВЛС);
- пожилой возраст пациента;
- сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, печеночная и почечная недостаточность;
- прием высоких доз НПВЛС;
- одновременный прием нескольких НПВЛС;
- сочетанный прием НПВЛС и глюкокортикоидов, непрямых антикоагулянтов, АСК (включая низкие дозы), метотрексата, циклоспорина А, бисфосфонатов, парацетамола и других препаратов.

В настоящее время не вызывает сомнений такой фактор риска развития ПР, как особенности взаимодействия различных ЛС между собой. Не является исключением и метамизол (табл. 4).

Ибупрофен

В последнее время повышен интерес к такому представителю НПВЛС, как ибупрофен, обладающему выраженным противовоспалительным, анальгезирующим, жаропонижающим действием. Препарат синтезирован сотрудниками компании Boots (Великобритания) Стюартом Адамсом и Джоном Николсоном в 1962 г. Вначале его использовали как рецептурное средство для лечения ревматоидного артрита. В США ибупрофен стал применяться с 1974 г. под торговым названием «Мотрин» в качестве болеутоляющего и жаропонижающего препарата. В 1983 г. в Великобритании ибупрофен впервые получил статус безрецептурного препарата. Спустя два года более 100 млн человек в мире уже применяли его. С того времени этот препарат представлен более чем в 120 странах мира и эффективно применяется при лечении различного рода боли и лихорадки миллионами пациентов. Фармакологическое действие ибупрофена реализуется за счет неизбирательной блокады обеих форм фермента ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Препарат оказывает ингибирующее влияние на синтез ПГ Е и Е₂ как на центральном, так и на периферическом уровнях.

Центральное жаропонижающее действие ибупрофена возникает вследствие подавления синтеза и высвобождения ПГ в ЦНС. Это приводит к нормализации терморегуляции в гипоталамусе и таким образом способствует уменьшению лихорадки.

Периферическое антипиретическое действие ибупрофена обусловлено ингибированием синте-

за ПГ в поврежденных тканях, что снижает активность воспаления и продукцию эндогенных пирогенов, в частности ИЛ-1.

Ибупрофен вызывает быстрое и эффективное снижение высокой температуры тела. Терапевтическое действие препарата начинается с дозы, равной 5 мг/кг массы тела. Однако наибольший клинический эффект вызывает доза от 7 до 10 мг/кг. При этом ибупрофен в дозе 7-7,5 мг/кг массы тела оказывает жаропонижающее действие, соизмеримое с таковым для парацетамола в дозе 10 мг/кг массы тела.

Антипиретический эффект при приеме ибупрофена начинается также быстро, как и при использовании ацетаминофена, т.е. в течение 30-40 мин с момента приема. У некоторых пациентов температура тела снижается уже через 15-20 мин.

Сравнение эффективности ацетаминофена и ибупрофена показало, что оба препарата эффективны при лихорадочных состояниях, однако ибупрофен действует более мощно и длительно. Его анальгезирующее действие наиболее выражено при боли воспалительного характера. Ибупрофен ослабляет боль посредством подавления ЦОГ, что препятствует превращению арахидоновой кислоты в ПГ в очаге воспаления. Это снижает действие ПГ на болевые рецепторы, уменьшая воспалительную реакцию и возникающее при этом поражение тканей.

Периферическое действие считается главным механизмом, посредством которого ибупрофен облегчает боль. Особенно эффективен данный препарат при клинических состояниях, которые связаны с воспалением и сопровождаются повышением синтеза ПГ. При этом необходимо учитывать, что это ЛС не имеет периферического противовоспалительного действия.

С учетом этих особенностей данного препарата ряд национальных педиатрических обществ рекомендует применять ибупрофен как жаропонижающее средство при инфекциях с выраженным воспалительным компонентом, а также в случаях, когда повышение температуры у детей сопровождается болевыми реакциями.

Различные исследования также показывают, что ибупрофен является эффективным средством лечения слабой и умеренной боли у детей. В частности, препарат эффективен при зубной боли, острой боли в горле при тонзиллите и фарингите.

Как и большинство НПВЛС, ибупрофен проявляет антиагрегантную активность. Имеются данные о стимулирующем влиянии ибупрофена на образование эндогенного интерферона и его способности оказывать иммуномодулирующее действие и улучшать показатели неспецифической резистентности организма. При длительном применении обладает десенсибилизирующим действием.

Препарат хорошо абсорбируется из ЖКТ. Всасывание незначительно уменьшается при его приеме после еды. Время достижения максимальной кон-

центрации в плазме (TC_{max}) при приеме натошак — 1,5–2,5 ч, в синовиальной жидкости — 2–3 ч (где он создает более высокие концентрации, чем в плазме). С белками плазмы ибупрофен связывается на 90%. Подвергается пре- и постсистемному метаболизму в печени. После абсорбции около 60% фармакологически неактивной R-формы ибупрофена медленно трансформируется в активную S-форму. В метаболизме препарата принимает участие изофермент CYP2C9. Данное ЛС имеет двухфазную кинетику элиминации с $T_{1/2}$ 2–2,5 ч (для ретард форм — до 12 ч). Выводится почками (в неизменном виде не более 1%) и в меньшей степени — с желчью.

Указанные выше фармакологические свойства препарата позволяют назначать его при воспалительных и дегенеративных заболеваниях опорно-двигательного аппарата, таких как ревматоидный, ювенильный, хронический, псориатический артриты; остеохондроз; невралгическая амиотрофия (болезнь Персонейджа — Тернера); артрит при системной красной волчанке (в составе комплексной терапии); подагрический артрит (при остром приступе подагры предпочтительны быстродействующие лекарственные формы); анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева). Ибупрофен эффективен при болевом синдроме различного генеза: миалгии, артралгии, оссалгии, артрите, радикулите, мигрени, головной (в т.ч. при менструальном синдроме) и зубной боли (превосходит ацетаминофен), при онкологических заболеваниях, невралгии, тендините, тендовагините, бурсите, посттравматическом и послеоперационном болевых синдромах (сопровождающихся воспалением); при альгодисменорее, воспалительном процессе в малом тазу (в т.ч. при аднексите), а также применяется в процессе родов (в качестве анальгезирующего и токолитического средства). Ибупрофен также представляет собой эффективное средство для кратковременного купирования болевого синдрома, сопровождающего острый средний отит, тонзиллит и фарингит. В последнее время ибупрофен все чаще применяют как антипиретик для симптоматического лечения лихорадочных состояний при инфекционных заболеваниях (грипп, ОРВИ, в т.ч. у детей). Препарат показан для снятия лихорадочного синдрома, а также при простудных и инфекционных заболеваниях; предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования, так как на прогрессирование заболевания он не влияет. Однако данное ЛС нельзя применять в детском возрасте при бронхиальной астме, у хронических больных, а также у пациентов с гастритами и язвой ЖКТ.

На симпозиуме педиатров по проблемам боли (Ванкувер, Канада, 2006) было отмечено, что эффективность ибупрофена хотя и уступает ацетаминофену в терапевтических дозах, однако он рекомендован ВОЗ и до сих пор остается препаратом второго выбора для лечения гипертермии и боли у

детей (препаратом первого выбора для лечения лихорадки и боли у детей до 2 мес жизни и у взрослых пока остается парацетамол [ацетаминофен]).

Однако ряд исследований свидетельствует о том, что ибупрофен как антипиретик уже является альтернативой ацетаминофену при назначении его детям раннего возраста (Крапивкин А.И., Соколова Л.В., 2008). Особенно это касается детей с отягощенным преморбидным фоном и высоким риском развития аллергических реакций.

Препарат обычно хорошо переносится и не вызывает раздражения слизистой желудка, что рассматривается как основное его преимущество по сравнению с салицилатами. По достижении лечебного эффекта суточную дозу ибупрофена снижают. Рекомендуются первую дневную дозу принимать утром до еды (для более быстрого всасывания), запивая жидкостью, а остальные дозы — в течение дня после еды (для постепенного всасывания). В отдельных случаях возможны изжога, тошнота, рвота, метеоризм, а также кожные аллергические реакции. При выраженных ПР дозу необходимо снизить или прекратить прием препарата. С осторожностью следует назначать это ЛС лицам с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе, при гастритах, энтеритах, колитах, хронических гепатитах, циррозе печени.

Для препарата характерны следующие системные ПР.

Со стороны пищеварительной системы: НПВЛС-гастропатия (тошнота, рвота, изжога, снижение аппетита, диарея, запор, метеоризм, боль и дискомфорт в эпигастральной области и по ходу кишечника), изъязвление слизистой ЖКТ (вплоть до возникновения кровотечения и перфорации стенки полого органа); панкреатит, гепатит; раздражение, сухость слизистой полости рта или боль во рту, изъязвление слизистой оболочки десен, афтозный стоматит.

Со стороны дыхательной системы: одышка, бронхоспазм.

Со стороны органов чувств: снижение слуха, звон или шум в ушах, обратимый токсический неврит зрительного нерва, нечеткое зрение или диплопия, сухость и раздражение глаз, отек конъюнктивы и век (аллергического генеза), скотома.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, бессонница, тревожность, нервозность и раздражительность, психомоторное возбуждение, сонливость, депрессия, спутанность сознания, галлюцинации, редко — асептический менингит (чаще у пациентов с аутоиммунными заболеваниями).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: развитие или усугубление сердечной недостаточности, тахикардия, повышение АД.

Со стороны мочевыделительной системы: острая почечная недостаточность, аллергический нефрит, нефротический синдром (отеки), полиурия, цистит.

Аллергические реакции: кожная сыпь (обычно эритематозная, крапивница), кожный зуд, ангионевротический отек, анафилактические реакции, анафилактический шок, бронхоспазм, лихорадка, мультиформная экссудативная эритема (в т.ч. и синдром Стивенса – Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), эозинофилия, аллергический ринит.

Со стороны органов кроветворения: анемия (в т.ч. гемолитическая, апластическая), тромбоцитопения и тромбоцитопеническая пурпура, агранулоцитоз, лейкопения.

Прочие: усиление потоотделения.

Риск развития изъязвлений слизистой оболочки ЖКТ, кровотечения (желудочно-кишечного, из десен, маточного, геморроидального), нарушений зрения (цветовое зрение, скотома, амблиопия) повышается при длительном применении ибупрофена в высоких дозах.

Для передозировки характерны: боль в животе, тошнота, рвота, заторможенность, сонливость, депрессия, головная боль, шум в ушах, метаболический ацидоз, кома, острая почечная недостаточность, снижение АД, брадикардия, тахикардия, фибрилляция предсердий, остановка дыхания. Необходимо отметить и тот факт, что по сравнению с ацетаминофеном и АСК ибупрофен имеет меньшую токсичность при передозировке и высокий порог безопасности. В отличие от ацетаминофена данное ЛС не образует токсичные метаболиты. Ибупрофен имеет относительно большой терапевтический индекс, который примерно в четыре раза выше, чем у ацетаминофена.

Противопоказания и возможное возникновение риска при медицинском применении ибупрофена, как и у других представителей группы этих ЛС, вытекают из особенностей их фармакодинамики и ПР и включают: гиперчувствительность, эрозивно-язвенные заболевания органов ЖКТ (язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, язвенный колит, пептическую язву, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости АСК и других НПВЛС (в т.ч. в анамнезе), нарушение свертывания крови (гемофилию, склонность к кровотечениям, геморрагический диатез), желудочно-кишечное кровотечение, тяжелую почечную недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), черепно-мозговую травму, состояние после проведения аортокоронарного шунтирования, подтвержденную гиперкалиемию, воспалительные заболевания кишечника, III триместр беременности, возраст до 2 лет (капсулы для приема внутрь), до 3 мес (суспензия для приема внутрь для детей), до 12 лет (капсулы, капсулы пролонгированного действия).

Во время лечения необходим контроль картины периферической крови и функционального состояния печени и почек. При появлении симптомов

гастропатии показан тщательный контроль, включающий проведение эзофагогастродуоденоскопии, анализ крови с определением уровня гемоглобина, гематокрита, анализ кала на скрытую кровь. Для предупреждения развития НПВЛС-гастропатии ибупрофен рекомендуется комбинировать с препаратами ПГ_{Е1} (мизопростол). При необходимости определения 17-кетостероидов препарат следует отменить за 48 ч до исследования. Больные должны воздерживаться от всех видов деятельности, требующей повышенного внимания, быстрой психической и двигательной реакций.

В период лечения не рекомендуется прием продуктов, содержащих этанол. Для снижения риска развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ следует использовать минимальную эффективную дозу допустимо коротким курсом.

С осторожностью назначают препарат при циррозе печени с портальной гипертензией, гипербилирубинемии, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (в анамнезе), гастрите, энтерите, колите, печеночной и/или почечной недостаточности, нефротическом синдроме, хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, цереброваскулярной патологии, дислипидемии/гиперлипидемии, сахарном диабете, заболевании периферических артерий, курении, при клиренсе креатинина менее 60 мл/мин, при инфицировании *Helicobacter pylori*, длительном использовании НПВЛС, алкоголизме, тяжелом соматическом заболевании, одновременном приеме ЛС и пищи (табл. 4), пероральных глюкокортикоидов (преднизолона), антикоагулянтов (варфарина), антиагрегантов (клопидогреля), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (циталопрама, флуоксетина, пароксетина, сертралина), при заболеваниях крови неясной этиологии (лейкопения и анемия), в детском возрасте (для таблетированных форм – до 12 лет, для суспензии для приема внутрь – до 6 мес). Детям в возрасте от 6 до 12 мес применяют только по рекомендации врача. Следует обратить внимание на возможные негативные последствия взаимодействия АСК и ибупрофена. Как было отмечено Г. Синх (2009), через 6 ч АСК теряет 75%, а через 24 ч – 100% антитромбоцитарной активности. Одновременное назначение ибупрофена с диклофенаком или с ацетаминофеном в высоких дозах может привести к выраженной гипертензии (Синх Г., 2009).

Следует воздерживаться от назначения препарата во время беременности. В период лактации ибупрофен является одним из самых безопасных препаратов выбора.

Международный опыт клинического исследования основных представителей анальгетиков-антипиретиков из группы НПВЛС свидетельствует о том, что, к сожалению, проблемы их безопасности при медицинском применении до сих пор не исчерпаны.

Поданным Международного центра мониторинга ВОЗ (г. Упсаала, Швеция), при назначении различных препаратов ацетаминофена по состоянию на 01.01.2006 г. в мире зарегистрированы 16 211 случаев ПР, которые проявлялись 37 053 синдромами и симптомами: преимущественно в виде кожных сыпей — более 6 тыс., диспепсических явлений — примерно 5 тыс., различных нарушений функций печени — свыше 4 тыс., кардиоваскулярных осложнений — более 2 тыс., нарушений функции кроветворения — около 1 тыс.

По данным ВОЗ, только в 2005 г. в мире зарегистрировано 2714 случаев серьезных ожидаемых ПР, проявившихся 7948 различными симптомами и синдромами при применении препаратов, содержащих АСК. Среди них доминировали: гастроинтестинальные — 972 (10,9%), аллергические осложнения — 217 (2,4%), анемии — 315 (3,9%) случаев. Кроме того, в 2617 случаев серьезных ожидаемых ПР, проявившихся 6548 синдромами и симптомами при применении ибупрофена, преимущественно выявлены аллергические — 432 (16,4%) и гастроинтестинальные — 617 (9,5%) осложнения, поражение кожи и ее придатков — 670 (10,2%).

Как отмечалось нами выше, аналогичные данные были получены в Украине при применении препаратов АСК, ибупрофена, метамизола, ацетаминофена и других НПВЛС в качестве анальгетиков-антипиретиков.

Литература

1. Бережной В.В. Опыт применения нурофена как антипиретика у детей раннего возраста / Бережной В.В., Унич Н.К., Королева В.А. // Современная педиатрия. — 2004. — № 3(4). — С. 95-98.
2. Блохин Б.М. Лечение лихорадки у детей / Б.М. Блохин // Русский медицинский журнал. — 2004. — № 12(13). — С. 1-4.
3. Викторов А.П. Безопасность современных противовоспалительных препаратов: между Сциллой и Харибдой? / А.П. Викторов // Украинский ревматологический журнал. — 2002. — № 4. — С. 12-22.
4. Викторов А.П. Пища и лекарства, лекарства и пища / А.П. Викторов // Лікування та діагностика. — 2003. — № 3. — С. 41-47.
5. Викторов А.П. Побочное действие современных нестероидных противовоспалительных препаратов: проблемы остаются? / А.П. Викторов // Український медичний часопис. — 2003. — № 1(33). — С. 79-89.
6. Викторов О.П. Проблеми застосування анальгетиків-антипиретиків відповідно до критеріїв їх безпеки / Вікторів О.П., Кучер В.Г., Кашуба О.В. // Український ревматологический журнал. — 2006. — № 2(24). — С. 4-9.
7. Геппе Н.А. К 40-летию создания ибупрофена. Первая международная конференция по применению ибупрофена в педиатрии / Н.А. Геппе // Российский медицинский журнал. — 2002. — № 10(18). — С. 21-22.
8. Геппе Н.А. Особливості використання ібупрофену при гарячкових станах у дітей / Н.А. Геппе, О.В. Зайцева // Український медичний часопис. — 2003. — № 5(37). — С. 141-147.
9. Григорьев К.И. Простудные заболевания и гипертермия / К.И. Григорьев, А.М. Запруднов // Лечащий врач. — 2002. — № 2. — С. 13-17.
10. Дзяк Г.В. Нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты / Дзяк Г.В., Викторов А.П., Гришина Н.В. — К.: Морион, 1999. — 132 с.
11. Козак С.С. Ефективність та безпека нестероїдних протизапальних препаратів у терапії гострих респіраторних захворювань у дітей з хронічною патологією гастродуоденальної зони / С.С. Козак, І.Г. Прокопенко // Український медичний часопис. — 2004. — № 5(43). — С. 140-143.
12. Налетов С.В. Клиническая фармакология: учебник для студентов высших учебных заведений / [С.В. Налетов, И.А. Зупанец, Т.Д. Бахтеева и др.]; под ред. И.А. Зупанца, С.В. Налетова, А.П. Викторова. — Х.: Золотые страницы, 2005. — Т. 2. — 400 с.
13. Коровина Н.А. Острая лихорадка у детей / Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л. // Русский медицинский журнал. — 2005. — № 13(17). — С. 70-73.
14. Крапивкин А.И. Вопросы эффективности и безопасности применения ибупрофена у детей / А.И. Крапивкин, Л.В. Соколова // Здоровье ребенка. — 2008. — № 5(14). — С. 24-26.
15. Лоуренс Д.Р. Клиническая фармакология / Лоуренс Д.Р., Беннетт П.Н., Браун М.Д.; [пер. с англ.]. — М.: Медицина, 2002. — 680 с.
16. Побочные действия лекарственных средств / [пер. с англ.]; под ред. М.Н.Г. Дюкса. — М.: Медицина, 1983. — 596 с.
17. Насонова В.А. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Руководство для практикующих врачей / В.А. Насонова и др. — М.: Литера, 2003. — Т. 3. — 507 с.
18. Ревякина В.А. Опыт применения ибупрофена у детей с аллергическими заболеваниями / В.А. Ревякина // Здоровье ребенка. — 2010. — № 1(22). — С. 24-26.
19. Скрипниченко Н.В. Серозные менингиты у детей: новые подходы к терапии / Скрипниченко Н.В., Конев К.И., Пульман Н.Ф. // Вопросы современной педиатрии. — 2005. — № 4. — С. 20-25.
20. Чекман І.С. Фармакологія: підручник / [Чекман І.С., Горчакова Н.О., Туманов В.А. та ін.]. — К.: Вища школа, 2001. — 598 с.
21. Southey E.R. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in pediatric pain and fever / Southey E.R., Soaris-Weisei K., Kleijnen J. // Current Medical Research and Opinion. — 2009. — Vol. 25, № 9. — P. 2207-2222.

Гендерные особенности восприятия и лечения болевого синдрома

М.О. Арефьева, В.Н. Халтагарова, к.мед.н.; И.В. Шимелис, к.мед.н.

Кафедра физической реабилитации и спортивной медицины
Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца

Международная ассоциация по изучению боли (IASP) дает ей следующее определение: «Боль — неприятное ощущение и эмоциональное переживание, ассоциированное с имеющимся или потенциальным повреждением тканей, или же состояние, описываемое больным в терминах такого повреждения и определяемое сенсорной информацией, аффективными реакциями и когнитивной деятельностью».

Являясь не только проявлением болезни, но и сигналом опасности, боль рассматривается как важнейшее биологическое приобретение в эволюционном аспекте (Голубев В.Л., 2008).

Сигнальное значение особенно характерно для острой боли. При этом хроническая боль отличается от острой не столько длительностью, сколько патогенезом, клиническими проявлениями, а также лечением и прогнозом.

Женщины чаще жалуются на боль и отмечают ее высокую интенсивность: от клинических проявлений артрита и до ее лечения в послеоперационном периоде по сравнению с мужчинами при аналогичной патологии. Значит ли это, что существуют генетические особенности различного восприятия боли у мужчин и женщин? Согласно статистике, около 50 млн жителей США страдают от хронической боли (Fillingim R.B., 2006). На этом фоне у мужчин риск развития острых нарушений более низок по сравнению с женщинами. Сильная боль в спине или мигрень часто приводит к нарушению трудоспособности и препятствует занятиям спортом. В некоторых случаях на фоне хронического болевого синдрома пациенты теряют аппетит, впадают в депрессию. С учетом того, что ежегодно расходы на лечение, компенсацию и юридические услуги по ведению лиц с болевым синдромом в США составляют примерно 100 млрд дол., именно боль считается наиболее дорогостоящей (затратной) проблемой, связанной со здоровьем.

По мнению специалистов Ассоциации неврологов (SFN), половые особенности обуславливают не только различное восприятие боли у мужчин и женщин, но также и разную продолжительность разговоров об этом, степень переносимости, вы-

бор лекарственного препарата для купирования боли; и этим объясняется даже различная дозировка лекарств во врачебных назначениях (Essen D.V., Marder E.E., 2007).

Для оказания эффективной помощи и реабилитации ученые изучают факторы, определяющие различное восприятие и переносимость боли у мужчин и женщин. Однако в этой области прогресс наблюдается незначительный в силу отсутствия надлежащих рекомендаций по проведению таких испытаний.

Внедрение соответствующих методик и процедур для выполнения исследований в этом направлении позволит:

- разработать так называемые гендерспецифичные лекарственные средства для купирования боли;
- лучше понять высокую распространенность некоторых болевых синдромов среди мужчин и среди женщин.

Поразительным открытием в медицине было то, что сильнейшее обезболивающее морфин по-разному действует как на головной, так и на спинной мозг у мужчин и у женщин. Эксперименты на животных показали, что самкам для облегчения боли требуется доза морфина в два раза выше (при одинаковом воздействии болевого агента) по сравнению с самцами. Морфин связывается с μ -опиоидными рецепторами клеточной мембраны, вследствие активации которых ингибируется аденилатциклаза, участвующая в синтезе цАМФ, а также регуляции ионных каналов. Закрытие потенциалзависимых кальциевых каналов в пресинаптическом нейроне приводит к уменьшению выброса возбуждающих нейромедиаторов (таких как глутаминовая кислота), а активация калиевых каналов в постсинаптическом нейроне — к гиперполяризации мембраны, что снижает чувствительность нейрона к возбуждающим нейромедиаторам [1, 2]. Следует отметить, что исследования опиоидных рецепторов раньше проводились преимущественно у мужчин.

Несмотря на то, что опиоидные рецепторы локализованы в одной и той же области головного мозга как у мужчин, так и у женщин, именно для лиц мужского пола характерна более высокая степень устойчивости к боли.

Исследования, направленные на выяснение причин более высокой восприимчивости женщин к экспериментально индуцированной боли, выявляют причины склонности женщин к различным болевым состояниям. После 16 эпизодов воздействия болевого агента на пальцы рук у 50 добровольцев обоих полов было выявлено следующее. Женщины в сравнении с мужчинами отмечали более высокую интенсивность боли как непосредственно в момент воздействия, так и после его окончания. Это объясняется тем, что центр восприятия боли у женщин характеризуется более высокой активностью (Esseri D.V. et al., 2007).

При воздействии болевого агента у мужчин в большей степени активируется правая часть миндалевидного тела, которая соотносится с участками мозга, связанными с внешней средой. У женщин ощущение боли приводит к активации преимущественно левой части миндалевидного тела, которая связана с областями мозга, ассоциированными с регуляцией внутренних функций (рис.).

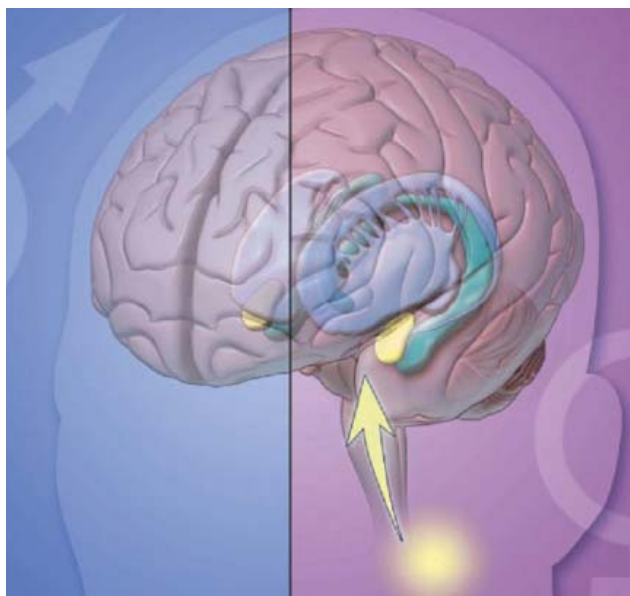


Рисунок. Разница в восприятии боли у мужчин и женщин, обусловленная особенностями миндалевидного тела (Esseri D.V. et al., 2007)

Исследователи из Великобритании и Японии под руководством профессора Касима Азиза (Вингейтский институт нейрогастроэнтерологии, Лондонский университет королевы Марии, 2011) сообщили, что во время подготовки к воздействию болевого агента в эксперименте у женщин в большей степени активировались области мозга, отвечающие за подготовку и планирование действий, направленных на избежание боли. У мужчин, в свою очередь, преобладал страх.

Кроме того, следует учитывать такие факторы, как наследственность и гормональные колебания в течение менструального цикла, которые оказывают влияние на восприимчивость женщин к боли. Наряду с физиологическими особенностями, немаловажную роль играют и психологические факторы, обусловленные влиянием генетических, социальных и гормональных особенностей. Практически это выражается в том, что у женщин одобряется, а у мужчин, наоборот, не поощряется выражение эмоций, равнозначных интенсивности болевого ощущения.

Исследователи предполагают, что эта разница в реагировании на боль обусловлена в большей степени эволюционной способностью к выживанию, нежели «женской слабостью».

Недавно проведенный метаанализ показал, что среди мужчин было больше нежелающих сообщать о боли и соответственно меньше пациентов обращались за медицинской помощью. Отмечено, что мужчины с ярко выраженной маскулинностью обладают большей толерантностью к боли.

Гендерные отличия в распространенности наиболее часто встречающихся состояний, сопровождающихся хроническим болевым синдромом, представлены в таблице (Ballantyne J.C, Fishman S.M., Rathmel J.P., 2010).

Результаты обследования свидетельствуют, что женщины чаще отмечают сочетание нескольких болевых синдромов, а половые различия в преобладании конкретных состояний, сопровождающихся хронической болью, максимально выражены в

Таблица. Гендерные отличия в распространенности наиболее часто встречаемых состояний, сопровождающихся хроническим болевым синдромом *

Состояние	Общая распространенность, %	Соотношение страдающих женщин и мужчин
Артриты	21,6	1,4-1,6:1
Боль в нижней части спины	4-33	1,2:1
Головная боль вследствие мигрени	12-20	2-3:1
Синдром раздраженного кишечника	15-20	1,5:1
Хроническая распространенная боль	10,6-13	1,5-2:1
Хроническая головная боль напряжения	2-5	2:1
Синдром височно-нижнечелюстного сустава	4-12	2:1
Фибромиалгия	2-4	6:1

* Необходимо учитывать, что данные соотношения могут изменяться с возрастом.

среднем возрасте [3, 4]. Кроме того, по сравнению с мужчинами женщины чаще сообщают о связанных с болью ограничениях возможностей и развитии других нарушений, а также о более частом приеме анальгетиков (Isacson D., Bingefors K., 2002). В то же время доказано, что у пациентов мужского пола частота развития ограничений в движении (подвижности) вследствие боли в нижней части спины выше, чем у женщин [5, 6].

Лечение болевого синдрома

На сегодняшний день касательно гендерной разницы в ответе на лечение болевого синдрома известны результаты следующих исследований. Так, при хирургических вмешательствах с применением общей анестезии женщины нуждались в меньшем количестве опиоидных лекарственных препаратов в послеоперационном периоде по сравнению с мужчинами (Bisgaard T., Klarskov B., 2001). В других исследованиях с применением морфина в челюстно-лицевой хирургии и у пациентов, страдающих хроническим болевым синдромом на фоне рака, гендерная разница при использовании этого препарата не выявлена. При проведении сравнительного анализа эффективности различных анальгетиков в отделениях скорой помощи обнаружено следующее. У женщин применение буторфанолола по сравнению с морфином оказалось эффективнее в уменьшении боли травматического генеза. Абсолютно противоположные результаты применения данных препаратов отмечены у мужчин. К сожалению, в отношении лекарственных средств других групп, применяющихся с целью анальгезии, широкомасштабные исследования с учетом гендерной разницы не проводились.

Учитывая то, что наиболее распространенными состояниями, связанными с наличием хронической боли, являются заболевания опорно-двигательного аппарата (табл.), выбор препаратов для уменьшения воспалительного и болевого синдромов является одним из актуальных вопросов современной медицины.

Боль в суставах и в позвоночнике — вторая после острых респираторных заболеваний причина нетрудоспособности населения. Именно при этих состояниях, сопровождающихся хроническим болевым синдромом, необходим длительный, а в некоторых случаях постоянный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

У лиц мужского пола весьма широко распространенным заболеванием среди других ревматических болезней является *остеоартроз* (ОА). Согласно результатам проспективных исследований, мужчины в возрасте до 50 лет страдают этой патологией чаще женщин. В большинстве наблюдений установлено, что у мужчин в два раза чаще, чем у женщин, диагностируют ОА тазобедренного сустава (коксартроз). Вместе с тем гонартроз в большей степени характерен для лиц женского пола. Хотя

ОА считается дегенеративным заболеванием суставов, однако имеются убедительные данные, позволяющие рассматривать его как нозологическую форму, в патогенезе которой важная, а возможно, и определяющая роль принадлежит персистирующему воспалению в тканях сустава с развитием хондрита, остита, синовита и периаартрита (Van den Berg W.B., 2000; Бадюкин В.В., 2010). При этом основным клиническим симптомом ОА является боль, усиливающаяся при физической активности и ослабевающая в покое. Таким образом, при данной патологии патогенетически обоснованно назначение препаратов группы НПВП, обладающих как противовоспалительной, так и анальгетической активностью. В.В. Поворознюк (2003) отмечает, что хотя развитие ОА и не влияет на жизненный прогноз, заболевание является одной из основных причин преждевременной потери трудоспособности и появления инвалидности, а также хронического болевого синдрома, значительно снижающего качество жизни пациентов.

Анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева) — хроническое воспалительное системное заболевание осевого скелета, характеризующееся преимущественным поражением крестцово-подвздошных сочленений и позвоночника, в три раза чаще поражающее мужчин, чем женщин. Начало заболевания приходится на второе-третье десятилетие жизни. У большинства пациентов с анкилозирующим спондилоартритом основу лекарственной терапии в течение всей болезни составляют НПВП. Препараты этой группы позволяют снизить интенсивность боли и скованности, а также способствуют поддержанию максимально возможного объема движений в позвоночнике и суставах [7]. Постоянное применение НПВП благоприятно влияет на течение и исходы анкилозирующего спондилоартрита и в какой-то мере может замедлять процессы оссификации позвоночника.

Еще одно заболевание — *подагра* или «болезнь королей», — проявляющееся приступами артрита (наиболее часто I плюснефалангового сустава), преобладает в основном среди мужской половины человечества. Соотношение подагры у мужчин и женщин равно 10-20:1. Это метаболическое заболевание с нарушением пуринового обмена, характеризующееся отложением в различных тканях кристаллов мочевой кислоты (моноурата натрия) и развивающимся в связи с этим воспалением. По мере прогрессирования заболевания острые атаки артрита сменяются хроническим воспалением суставов с развитием тофусов и поражением почек (Подчуфарова Е.В., 2010). В комплексной терапии данной патологии НПВП назначают для лечения суставного синдрома.

Боль в спине является ведущим состоянием в структуре обращаемости за медицинской помощью. Ее распространенность составляет от 4 до 33% среди всей патологии, сопровождающейся хронической болью.

При анализе первичной обращаемости к врачам общей практики по поводу острой боли в пояснично-крестцовой области ее скелетно-мышечный генез определяется у 85% пациентов. Предположительно микротравматизация и растяжение мышцы при выполнении «неподготовленного движения» являются причиной боли у большинства пациентов (> 70% случаев) [8]. При отсутствии признаков поражения шейных, грудных, поясничных и крестцовых ко-решков, а также «специфических» повреждений позвоночника (спондилолистез, остеопороз, опухоли, спондилоартропатии и др.) боль, обусловленную скелетно-мышечными расстройствами, определяют как «неспецифическую боль в спине» (Подчуфарова Е.В., 2010). Данная патология рассматривается как доброкачественное, обычно самоограничивающееся состояние, при котором основные задачи лечения заключаются в купировании болевого синдрома (прием НПВП, простых анальгетиков, миорелаксантов) и сохранении повседневной активности.

Учитывая, что при всех вышеописанных состояниях показано назначение НПВП, при выборе конкретного препарата наряду с высокой эффективностью жизненно важным критерием является доказанная безопасность конкретного лекарственного средства.

Противовоспалительное и анальгезирующее действие НПВП обусловлено угнетением активности циклооксигеназы (ЦОГ) — фермента, принимающего участие в метаболизме арахидоновой кислоты на пути ее превращения в простагландины. Кроме того, вышеуказанное действие НПВП связано с угнетением активации и хемотаксиса нейтрофильных гранулоцитов и уменьшением продукции токсических окисленных радикалов в активированных нейтрофильных гранулоцитах. Существуют две изоформы ЦОГ — ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

Классификация НПВП в зависимости от селективности угнетения активности изоформ ЦОГ (Шварц Г.Я., 2004)

Неселективными (неспецифическими) ингибиторами ЦОГ-1 и ЦОГ-2 являются производные:

- пропионовой кислоты — ибупрофен, кетопрофен, флурбипрофен и др.;
- индолилуксусной кислоты — индометацин, сулиндак и др.;
- эноловых кислот — пироксикам и др.;
- фенилуксусной кислоты — диклофенак натрия и др.;
- антраниловой кислоты — мефенамовая кислота и др.;
- пиразолона — оксифенбутазон и др.;
- нафтилуксусной кислоты — набуметон;
- пиррола — кеторолак;
- хиназолина — проквазон;
- салицилатов — ацетилсалициловая кислота и др.

Препараты с преимущественным влиянием на ЦОГ-2:

- оксикамы — мелоксикам;
- сульфонамиды — нимесулид;
- производные индолилуксусной кислоты — это-долак.

К классу коксибов (специфических ингибиторов ЦОГ-2) относятся: вальдекоксиб, лумиракоксиб, парекоксиб, рофекоксиб, целекоксиб, эторикоксиб.

Разнообразной направленностью биологического действия НПВП объясняется не только их противовоспалительное действие, но и большой спектр возможных нежелательных явлений, которые развиваются на фоне их приема. Наиболее часто наблюдаются желудочно-кишечные расстройства, которые могут проявляться диспепсией, развитием эрозивного гастрита и дуоденита, образованием язв и их прободением, желудочно-кишечными кровотечениями. Именно с угнетением ЦОГ-1 связаны вышеперечисленные побочные реакции, наблюдающиеся при приеме НПВП. При этом частота НПВП-ассоциированных желудочно-кишечных осложнений коррелирует с возрастом больных, сопутствующими заболеваниями, характером принимаемой терапии (Бадюкин В.В., 2010).

Несмотря на то, что на сегодняшний день не существует исследований с оценкой сравнительных результатов терапии различными лекарственными средствами группы НПВП избирательно у мужчин и у женщин, необходимо учитывать следующее. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки чаще встречается у мужчин, чем у женщин (соотношение 4:1). Актуальность проблемы определяется и тем, что данная патология является основной причиной инвалидности 68% мужчин от числа всех страдающих заболеваниями органов пищеварения. Частота развития кровотечений на фоне язвенной болезни также выше у мужчин по сравнению с женщинами.

Кроме того, факторами риска развития патологии со стороны пищеварительной системы, ассоциированными с приемом НПВП, являются: возраст старше 65 лет; патология желудочно-кишечного тракта в анамнезе; наличие сопутствующих заболеваний (застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, печеночная недостаточность); прием диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антикоагулянтов; высокие дозы или одновременный прием нескольких НПВП (кроме низких доз ацетилсалициловой кислоты), глюкокортикоидов, НПВП с длительным периодом полувыведения и неселективных в отношении изоформ ЦОГ (Викторов А.П., 2009).

Для минимизации риска диспепсии, вызываемой НПВП, их следует назначать в минимально эффективной дозе, принимать во время или сразу после еды. Пациентам с факторами риска со стороны пищеварительной системы перед началом фармакотерапии НПВП показано проведение эндоскопического исследования (Викторов А.П., 2008).

Кроме того, одним из важнейших аспектов безопасности длительной терапии НПВП является

дополнительное назначение лекарственных средств из группы ингибиторов протонной помпы: омепразола, пантопрозола, лансопрозола и др.

Первым представителем группы селективных ингибиторов ЦОГ-2 на мировом фармацевтическом рынке является мелоксикам (Мовалис). Применение этого препарата в клинической практике, начиная с 1995 г., позволило к 2001 г. четко определить диапазон фармакотерапевтического спектра мелоксикама:

- острое и хроническое воспаление с болевым синдромом мышц и суставов;
- ОА с синовитом и без в стадии стабильной ремиссии;
- ревматоидный артрит;
- болезнь Бехтерева;
- боль в нижней части спины [9].

В многоцентровом двойном слепом исследовании Meloxicam Large-scale international Study Safety Assessment (MELISSA), проведенном в 27 странах мира, продемонстрирован сопоставимый терапевтический эффект мелоксикама и диклофенака.

При этом частота побочных реакций со стороны пищеварительного тракта была значительно выше при приеме диклофенака (19%), нежели мелоксикама (13%). Важно и то, что пептическая язва желудка и двенадцатиперстной кишки при длительном приеме мелоксикама возникала в три раза реже, чем при лечении диклофенаком (Викторов А.П., 2010).

Перорально Мовалис назначают в дозе 7,5 или 15 мг/сут. Препарат хорошо абсорбируется в пищеварительном тракте; абсолютная биодоступность его составляет 89%. Одновременное употребление пищи не влияет на абсорбцию препарата. Концентрация лекарственного средства при приеме перорально 7,5 и 15 мг/сут соответственно дозозависима. Стабильная концентрация достигается на 3-ьи и 5-е сутки. В исследованиях продемонстрирована биоэквивалентность суппозиторий капсулам. При применении однократной дозы суппозиторий C_{max} мелоксикама в плазме крови достигается через 5-6 ч. В отличие от других ингибиторов ЦОГ-2 (за исключением парекоксиба) существует лекарственная форма Мовалиса для парентерального введения (1% раствор в ампулах по 1,5 мл), применение которой обуславливает быстрый эффект при лечении острой и обострении хронической боли. Концентрация мелоксикама в плазме крови достигает максимума через 60 мин после внутримышечной инъекции.

Следует отметить, что сегодня, кроме заболеваний опорно-двигательного аппарата, спектр применения НПВП как у мужчин, так и у женщин значительно расширился.

Более 80% врачей различных специальностей (ревматологи, ортопеды, травматологи, гинекологи, урологи, терапевты, хирурги, онкологи, невропатологи) в своей работе чаще всего используют НПВП и анальгетики. К таким лекарственным средствам от-

носится и Мовалис, опыт клинического применения которого в Украине насчитывает более 15 лет. За это время спектр нозологий, при которых назначение препарата целесообразно и эффективно, значительно расширился. Ю.Ю. Кобеляцкий (2011) отмечает положительные результаты применения Мовалиса в послеоперационном периоде при хирургическом лечении щитовидной железы. Согласно данным исследований, проведенных на кафедре анестезиологии и интенсивной терапии Днепропетровской государственной медицинской академии, назначение мелоксикама способствовало уменьшению послеоперационного воспаления наряду с достаточным обезболивающим эффектом, позволившем избежать назначения наркотических анальгетиков. Кроме того, на фоне приема этого препарата пациентами с эндокринной патологией в послеоперационном периоде не было отмечено ухудшений со стороны сердечно-сосудистой системы и системы крови. Это особенно важно, поскольку в последнее время особое внимание врачей и регуляторных органов приковано к проблеме безопасности селективных ингибиторов ЦОГ-2 класса коксибов в отношении сердечно-сосудистой системы. Результаты метаанализа (Schoenfeld P., 1999) лечения мелоксикамом 27 тыс. больных свидетельствуют, что частота сердечно-сосудистых побочных реакций при его использовании была не выше в сравнении с другими неселективными НПВП.

Эффективность Мовалиса в лечении заболеваний неревматического генеза, связанных с наличием болевого и воспалительного синдромов, неоднократно подтверждена при терапии синдрома хронической тазовой боли. У мужчин этот синдром в 90-95% случаев обусловлен хроническим простатитом и является причиной обращения к урологу 8-15% пациентов (Clemens J.Q., 2008). Исследования с использованием Мовалиса в качестве противовоспалительной терапии хронического простатита были проведены А.В. Книгавко (2009) на базе андрологического отделения Харьковского областного клинического центра урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала. Выбор данного НПВП основывался на том, что:

- в большинстве случаев (91,8%) при обострении хронического простатита диагностируется микст-инфекция, требующая длительного лечения;
- назначение длительно неселективных НПВП на фоне антибактериальной терапии обострения хронического простатита может привести к угнетению иммунитета, персистенции и хронизации инфекции.

По результатам исследования автором были сделаны следующие выводы. Применение Мовалиса в ректальных суппозиториях показывает хороший, сравнимый с диклофенаком, противовоспалительный эффект (быстро снимаются симптомы воспаления). Исчезновение дискомфорта в промежности и тянущей боли в яичках и семенных канатиках несколько раньше отмечено в группе пациентов,

использующих Мовалис, по сравнению с теми, кто был рандомизирован на прием диклофенака. Даже при длительном (18 сут) применении препарата не выявлено признаков угнетения клеточного и гуморального звеньев иммунитета. При использовании мелоксикама по сравнению с диклофенаком в большем количестве случаев наступает эрадикация возбудителя, наблюдается более высокий процент клинического выздоровления. А.В. Книгавко также отмечает, что мелоксикам в отличие от неселективных НПВП не тормозит синтез простагландинов и гормонов, отвечающих за половую функцию, и при его использовании быстрее восстанавливается либидо. Дополнительным преимуществом мелоксикама является меньшее количество побочных действий со стороны пищеварительной системы.

Клиническая эффективность препарата Мовалис в амбулаторной практике врача-уролога была подтверждена исследованием Е. Ткаченко (2010) при лечении хронического простатита у мужчин в возрасте 19-47 лет. Патогенетическим обоснованием для назначения мелоксикама в данном случае являлась способность НПВП улучшать микроциркуляцию в предстательной железе, благодаря чему происходит повышение концентрации антибиотика в очаге воспаления. Автор отмечает, что применение препарата Мовалис в дозе 15 мг (1 свеча на ночь в течение 10 дней) при хроническом простатите позволяет существенно уменьшить болевой синдром, выраженность дизурических расстройств и значительно улучшить качество жизни пациента. По данным результатов исследования, за время применения Мовалиса не отмечено серьезных побочных эффектов, ограничивающих его использование.

Возвращаясь к проблеме гендерной разницы в отношении как восприимчивости, так и переносимости боли, следует подчеркнуть, что логическим продолжением данной тематики является возможность прогнозирования различной выраженности ответа на проводимую терапию и частоту развития побочных реакций.

С этих позиций новые перспективы открывает так называемая генетическая паспортизация населения как абсолютно новая технология профилактики и реабилитации в медицине (Третьяков В. и соавт., 2008).

Генетический паспорт человека — это совокупность данных о присутствии в геноме индивидуума определенных точечных изменений (полиморфизмов, мутаций) или сипов (single nucleotide polymorphism). Использование диагностических методов, основанных на анализе генетических маркеров, позволяет осуществлять не только раннюю диагностику заболевания, но и назначить адекватную терапию (конкретный препарат в дозе, соответствующей генетическим особенностям пациента). Благодаря генодиагностике в несколько раз сокращается время подбора препаратов и определения их дозировки, появляется возможность назначения бо-

лее эффективных схем лечения. Именно такой подход позволит значительно снизить частоту осложнений, связанных с неблагоприятными реакциями на лекарственные средства [11]. В этом отношении показательны фармакогеномные исследования варфарина — антикоагулянта непрямого действия. Генетический полиморфизм цитохрома P₄₅₀ (изоформы CYP2C9) обуславливает необходимость снижения дозы варфарина у носителей аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3; количество таких людей в российской популяции не менее 18%. В отношении лекарственных средств группы НПВП доказано, что при наличии у пациента CYP2C9*3 необходимо также снижать дозу диклофенака и ибупрофена.

Специалисты университета McGill (Монреаль, Канада), изучающие психологические и неврологические особенности восприятия и переносимости боли на мышах, использовали в своих исследованиях междисциплинарный подход на основе генетического картирования. По мнению руководителя исследовательской группы профессора J. Mogil (2011), полученные результаты позволяют предположить появление в ближайшем будущем гендерспецифических болеутоляющих таблеток соответственно голубого и розового цвета.

Литература

1. Alan F. Schatzberg, Charles B. Nemeroff. The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology. — The American Psychiatric Publishing, 2009. — 1648 p.
2. Bertram G. Katzung Basic & clinical pharmacology. 10th edition. — McGraw-Hill Medical, 2007. — P. 492.
3. Riley J.L., Gilbert G.H., Heft M.W. Orofacial pain symptom prevalence: selective sex differences in the elderly? // Pain. — 1998. — N 76. — P. 97-104.
4. Verhaak P.F., Kerssens J.J., Dekker J., Sorbi M.J., Bensing J.M. Prevalence of chronic benign pain disorder among adults: a review of the literature. Pain. 1998; 77: 231-9.
5. Scudds R.J., Robertson J.M. Empirical evidence of the association between the presence of musculoskeletal pain and physical disability in community-dwelling senior citizens // Pain. — 1998. — N 75. — P. 229-35.
6. Kostova V., Koleva M. Back disorders (low back pain, cervicobrachial and lumbosacral radicular syndromes) and some related risk factors // J Neurol Sci — 2001. — N 15; 192. — P. 17-25.
7. А.Г. Бочкова. Анкилозирующий спондилит // Consilium medicum. — 2006. — Т. 4, № 5.
8. Е.В. Подчуфарова. Место нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении острых скелетно-мышечных болевых синдромов // Consilium medicum. — 2010. — Т. 12, № 9.
9. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарт лечения // Русский медицинский журнал. — 2001. — Т. 9, № 7-8. — С. 265-270.
10. Книгавко А.В. Выбор противовоспалительных препаратов при лечении хронического простатита / <http://andrologia.com.ua/article/a-28.html>.
11. Третьяков В., Генерозов Э., Громова О. и др. Генетическая паспортизация населения — новая технология профилактики и реабилитации в медицине // Эстетическая медицина. — 2008. — Т. 7, № 2.

□

СЕКСОЛОГИЯ

Лечение эректильной дисфункции у мужчин с метаболическим синдромом

По мере развития человеческого общества, повышения уровня и увеличения продолжительности жизни все больше внимание специалистов привлекают заболевания, оказывающие негативное влияние на ее качество. Одним из этих заболеваний является эректильная дисфункция (ЭД). ЭД определяется как неспособность достижения и поддержания эрекции, достаточной для удовлетворительной сексуальной деятельности, и является одной из наиболее распространенных хронических патологий (Braun M., 2000). В результате проведенных эпидемиологических исследований ЭД выявлена более чем у 152 млн мужчин в мире (Ayta I.A., 1999; Braun M., 2000). Так, в Массачусетском исследовании (США) установлено 52% случаев встречаемости ЭД: легкой степени — 17,2%, среднетяжелой — 25,2% и тяжелой — 9,6% у мужчин в возрастной группе от 40 до 70 лет (Feldman H.A., 1994; ВООЗ, 2004).

Если в начале XX в. возникновение ЭД связывали прежде всего с психогенными факторами, то в течение двух последних десятилетий стало очевидным, что у 80% больных ЭД имеет органическое происхождение (Melman A., 1995). Патогенез ЭД является многофакторным и включает артериальные, нейрогенные, гормональные, кавернозные, ятрогенные и психогенные причины (Lincoln J., 1987; Dunsmuir W.D., 1996; Chu N.V., 2001). Тем не менее в настоящее время принято считать, что органическая ЭД у большинства мужчин связана с поражением сосудов атеросклерозом (Seo K.K., 1999; Rajfer J., 2004). Доказательством тому служит то, что такие факторы риска развития атеросклероза, как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), дислипидемия, малоподвижный образ жизни, ожирение и курение, часто наблюдаются у мужчин с органической ЭД (Braun M., 2000). Более того, тяжесть ЭД коррелирует с количеством и тяжестью перечисленных нарушений, а при сочетании нескольких из этих факторов риск развития ЭД повышается. Parazzini et al. (2000) доказали, что относительный риск развития ЭД у больных с АГ составил 1,4, с СД — 4,6, а при сочетании этих двух заболеваний он достигает 8,1.

Одним из значительных клинических проявлений сочетания сосудистых факторов риска является метаболический синдром (МС). Еще в конце 80-х-начале 90-х годов прошлого века при проведении крупномасштабных эпидемиологических

исследований было отмечено снижение чувствительности к инсулину у людей с ожирением, СД 2-го типа и АГ, что привело к более подробному исследованию этих связей и позже — к концепции МС (Caro J., 1991; de Fronzo R.A., 1991). Такие взаимосвязи были представлены с использованием различных терминов: «синдром X», «синдром инсулиновой резистентности», «смертельный квартет» и «множественный метаболический синдром». И только в 1988 г. Reaven описал синдром X как сочетание абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, отсутствия толерантности к глюкозе, гиперинсулинемии, повышенного уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), гипертриглицеридемии и АГ. Автор отметил, что из этих состояний инсулинорезистентность и гиперинсулинемия могут быть основными факторами патогенеза МС.

Распространенность ЭД среди больных МС составляет 57,18%. С органической ЭД МС встречается у 46,4% пациентов. Его наличие обуславливает тяжелое течение и более раннее развитие ЭД. Из компонентов МС, оказывающих неблагоприятное воздействие на эректильную функцию, наибольшее значение имеют инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, гипертриглицеридемия и наличие СД 2-го типа.

Основным патогенетическим механизмом развития ЭД при МС является нарушение артериального кровоснабжения кавернозных тел, вызванное эндотелиальной дисфункцией, которая сочетается с нейрогенными (42%) и гормональными (36%) патологическими изменениями. Нейрогенная ЭД у больных МС обусловлена поражением соматической и вегетативной иннервации полового члена.

Основными прогностическими факторами риска развития ЭД у пациентов с МС являются:

- сердечно-сосудистые заболевания у близких родственников;
- DD генотип полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) (I/D);
- гипертриглицеридемия;
- СД 2-го типа;
- ишемическая болезнь сердца.

Лечение ЭД у больных МС должно быть комплексным, которое, кроме специфической терапии, включать методы коррекции метаболических, неврологических и гормональных нарушений.

Препаратами выбора для специфической терапии ЭД являются ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5), эффективность которых зависит от характера, количества и длительности компонентов МС, степени тяжести ЭД и наличия DD генотипа полиморфизма гена АПФ (I/D):

- при легкой и умеренной ЭД при применении всех ингибиторов ФДЭ-5 одинаково повышаются показатели эректильной функции — Международный индекс эректильной функции (МИЭФ);
- у больных тяжелой ЭД и при наличии DD генотипа полиморфизма гена АПФ наиболее эффективный препарат — варденафил;
- неэффективность ингибиторов ФДЭ-5 является показанием к использованию интракавернозных инъекций вазоактивных веществ или комбинированной терапии.

В настоящее время для лечения ЭД используются препараты ингибиторы ФДЭ-5.

Фермент ФДЭ-5 гидролизует циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) в кавернозной ткани полового члена. Ингибирование ФДЭ-5 проявляется увеличением артериального кровотока, что приводит к расслаблению гладких мышечных волокон сосудов кавернозных тел, вазодилатации и эрекции полового члена. В качестве средства для лечения ЭД Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, ЕМЕА) и Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA, США) были одобрены три мощных селективных ингибитора ФДЭ-5. Эти препараты сами по себе не инициируют эрекцию, поэтому пациенты нуждаются в сексуальной стимуляции, которая бы способствовала наступлению эрекции.

Силденафил

Первым доступным ингибитором ФДЭ-5, появившемся на рынке, был препарат силденафил (1998). Его эффективность определяется возникновением эрекции и обеспечением твердости, достаточной для вагинальной пенетрации. Силденафил начинает действовать через 30–60 мин после приема. При потреблении тяжелой жирной пищи эффективность препарата снижается вследствие

более длительного всасывания. Силденафил назначают в дозе 25; 50 и 100 мг. Рекомендуются стартовая доза — 50 мг, ее следует корректировать с учетом клинического ответа пациента на лечение и возникновения побочных эффектов. Препарат действует в течение 12 ч. В ходе одного из исследований с анализом «доза-реакция», длившегося 24 нед (Goldstein I., Lue T.F., Padma-Nathan H. et al., 2002), об улучшении эрекции сообщили 56; 77 и 84% пациентов, получавшие 25; 50 и 100 мг силденафила соответственно, в сравнении с 25% мужчин, принимавших плацебо. Эффективность силденафила была подтверждена почти в каждой подгруппе пациентов с ЭД. Так, среди больных СД об улучшении эрекции сообщили 66,6% из них, про успешные попытки сексуального контакта — 63% в сравнении с 28,6 и 33% мужчин соответственно, которые принимали плацебо.

Тадалафил

Тадалафил начинает действовать через 30 мин после приема с максимальным эффектом примерно через 2 ч. Эффективность сохраняется до 36 ч и не зависит от приема пищи. Препарат назначают в дозах 10 и 20 мг. Рекомендуются стартовая доза составляет 10 мг, она должна быть скорректирована с учетом клинического ответа пациента на лечение и возникновения побочных эффектов. В ходе исследования с анализом «доза-реакция», проходившего в течение 12 нед (Brock G.B., McMahon C.G., Chen K.K. et al., 2002), улучшение эрекции отмечали 67 и 81% пациентов, получавших 10 и 20 мг тадалафила соответственно по сравнению с 35% исследуемых, принимавших плацебо. Среди больных СД 64% лиц сообщили об улучшении эрекции по сравнению с 25% мужчин контрольной группы.

Варденафил

Действие варденафила начинается через 30 мин после приема. Эффективность препарата снижается после потребления значительного количества тяжелой жирной пищи (> 57% жиров). Варденафил назначают в дозах 5; 10 и 20 мг. Рекомендуются стартовая доза составляет 10 мг, она должна быть скорректирована при возникновении побочных эффектов, несмотря на действенность терапии. В ходе исследования с анализом «доза-реакция»,

Таблица. Побочные реакции при применении ингибиторов ФДЭ-5, используемых для лечения ЭД *

Побочные реакции	Силденафил, %	Тадалафил, %	Варденафил, %
Головная боль	12,8	14,5	16
Покраснение лица, шеи, верхних конечностей (flashing-синдром)	10,4	4,1	12
Диспепсия	4,6	12,3	4
Заложенность носа	1,1	4,3	10
Головокружение	1,2	2,3	2
Нарушения зрения	1,9	—	< 2
Боль в спине		6,5	
Миалгия		5,7	

* Согласно данным ЕМЕА.

длившегося 12 нед (Porst H., Rosen R. et al., 2001), улучшение эрекции выявлено у 66; 76 и 80% участников, которые получали 5; 10 и 20 мг варденафила соответственно, в сравнении с 30% мужчин, которым назначали плацебо. Среди пациентов с СД у 72% из них отмечено улучшение эрекции по сравнению с 13% лиц, принимавших плацебо. Нежелательные реакции обычно носили мягкий характер и проходили самостоятельно при длительном применении этих препаратов (табл.).

Безопасность ингибиторов ФДЭ-5

Результаты клинических испытаний показали, что использование пациентами силденафила, тадалафила и варденафила не повышает риск возникновения у них инфаркта миокарда. Ни один из ингибиторов ФДЭ-5 не привел к ухудшению самочувствия у мужчин со стабильной формой стенокардии при выполнении нагрузочных проб. Как длительное, так и периодическое использование этой группы препаратов с одинаковыми уровнями безопасности хорошо переносилось пациентами. Однако следует помнить, что назначение ингибиторов ФДЭ-5 для лечения ЭД абсолютно противопоказано в сочетании с нитратами, которые используются для лечения стенокардии. Они приводят к накоплению цГМФ и непредсказуемому снижению уровня АД и гипотонии. С учетом того, что к группе риска возникновения ЭД относятся прежде всего мужчины с МС, а также пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ассоциируемыми с ним, при выборе препарата для лечения ЭД могут возникнуть определенные затруднения. Если вследствие приема ингибитора ФДЭ-5 у мужчины возникла боль в груди, ему следует воздержаться от введения нитроглицерина минимум на 24 ч при приеме силденафила или варденафила с периодом полураспада 4 ч и на 48 ч при применении тадалафила (период полураспада 17,5 ч).

В случае когда при приеме ингибитора ФДЭ-5 у больного развивается стенокардия, следует заменить нитроглицерин на другой препарат, пока не пройдет вышеуказанный период времени. Повторное введение нитроглицерина после применения ингибитора ФДЭ-5 возможно только через этот промежуток времени и обязательно под строгим контролем состояния пациента.

Назначение ингибиторов ФДЭ-5 одновременно с антигипертензивными препаратами (ингибиторами АПФ, блокаторами ангиотензиновых рецепторов, блокаторами кальциевых каналов, β -адренорецепторов, диуретиками) может привести к снижению АД. В целом нежелательные реакции от приема ингибиторов ФДЭ-5 на фоне гипотензивной терапии не усиливаются, даже если пациент принимает несколько антигипертензивных препаратов.

При взаимодействии ингибиторов ФДЭ-5 и α -адреноблокаторов при определенных условиях может развиваться ортостатическая гипотензия:

- силденафил в дозе 50 или 100 мг нельзя принимать в течение 4 ч после приема α -адре-

ноблокаторов. Это ограничение не распространяется на прием силденафила, 25 мг;

- в США варденафил абсолютно противопоказан к применению с α -адреноблокаторами;
- одновременное назначение варденафила с тамсулозином не связано с возникновением клинически значимой гипотензии;
- тадалафил противопоказан пациентам, принимающим α -адреноблокаторы, за исключением тамсулозина, 0,4 мг.

Агонисты дофамина

Препаратом 1-й линии терапии при лечении ЭД также является апоморфин — агонист дофамина, который осуществляет стимулирующее влияние на ответственные за эрекцию D_1 и D_2 -рецепторы в гипоталамусе. Его назначают при необходимости сублингвально в дозе 2 и 3 мг. Вследствие быстрого всасывания препарата 71% случаев эрекции наступает через 20 мин после приема. Наиболее частыми побочными реакциями являются тошнота (7%), головная боль (6,8%) и головокружение (4,4%). Они носят мягкий характер и обычно проходят самостоятельно. Апоморфин не противопоказан лицам, принимающим антигипертензивные препараты или нитраты. Одним из преимуществ его использования является безопасность. Кроме того, его можно назначать пациентам, у которых имеются противопоказания к лечению ингибиторами ФДЭ-5 (например необходимость терапии препаратами нитратов). Однако апоморфин не лицензирован к использованию в качестве препарата для лечения ЭД в Украине и не одобрен FDA.

Средства для наружного применения

Некоторые вазоактивные препараты (2% нитроглицерин, гель 15-20% папаверина, раствор или гель 2% миноксидила) используют для местных аппликаций на половой член. С целью улучшения поглощения препаратов через толстую и плотную белковую оболочку кавернозных тел используют комбинацию вазоактивных препаратов с усилителями абсорбции. Сочетание 1% геля альпростадилла с усилителем чрескожной абсорбции (5% Soft Enhancement of Percutaneous Absorption, SEPA) способствует достижению эрекции, достаточной для вагинальной пенетрации, у 38,9% пациентов по сравнению с 6,9% мужчин, принимавших плацебо. Нежелательные реакции проявлялись покраснением кожи и ощущением жжения. Также существует определенный риск возникновения побочных эффектов у полового партнера (гипотония, головная боль), что связано с возможностью всасывания препарата через слизистую оболочку влагалища.

Эффективным методом лечения ЭД является применение вакуумных устройств, при помощи которых создается отрицательное давление в кавернозных телах полового члена. Вследствие этого к ним усиливается приток крови, специальное кольцо ограничивает венозный отток, что обеспечивает

эрекцию продолжительностью до 30 мин. Как терапию 2-й линии (в случае неэффективности использования пероральных препаратов) назначают интракавернозные инъекции и трансуретральное введение вазоактивных препаратов (альпростадил). При неэффективности консервативного лечения как терапия 3-й линии может быть рекомендовано протезирование полового члена, что поможет надолго решить проблему ЭД.

Среди альтернативных лекарственных средств, которые могут с успехом применяться при лечении ЭД у пациентов с МС и АГ, в последние годы особое внимание специалистов привлекают препараты, содержащие сапонины фураностанолового ряда, в частности экстракт якорцев стелющихся – *Tribulus terrestris* L. (ТТ).

Кроме доказанной эффективности при лечении ЭД, одним из главных преимуществ применения экстракта ТТ является отсутствие выраженных побочных эффектов, положительное влияние его на липидный профиль и возможность сочетания с препаратами для лечения АГ. В ряде исследований доказана эффективность экстракта ТТ в нормализации липидного обмена (дислипотеинемии), снижении общего холестерина и ЛПНП. Также экстракт ТТ обладает тонизирующим действием на весь организм в целом.

А. Adimoelja и Р. Ganeshan Adaikan в 1997 г. провели мультицентровое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование, в котором была доказана эффективность применения протодиосцина, содержащегося в экстракте ТТ, при лечении мужского бесплодия и ЭД. В частности, было доказано, что применение экстракта ТТ способствует улучшению сексуального влечения в 60% случаев при ЭД. Поскольку улучшение сексуальной функции сопровождается значительным повышением уровня дегидроэпиандростерона (ДЭАС) у этих же пациентов, авторы исследования предположили, что повышение полового влечения у них было связано с преобразованием протодиосцина, активного ингредиента экстракта ТТ, в дегидроэпиандростерона сульфат (ДЭАС-С). Роль ДЭАС-С в улучшении общего самочувствия и различных показателей мужского здоровья была изучена на группе пациентов с ЭД и СД в сравнении со здоровыми мужчинами. Корреляция показателей сексуальной функции с уровнем ДЭАС свидетельствует о их прямой зависимости. Согласно теории, высказанной исследователями, повышение уровня ДЭАС-С в сыворотке крови должно было положительно отразиться на сексуальной функции у пациентов с ЭД. Эта гипотеза нашла подтверждение в проведенных клинических испытаниях – лечение с применением экстракта ТТ способствовало улучшению таких показателей, как частота успешного полового акта у мужчин с ЭД – у диабетиков и недиабетиков. Так, уже на 10-й день лечения 60% пациентов с ЭД отметили улучшение объективных

ТРИБЕСТАН

Таблетки 250 мг №60

**НЕГОРМОНАЛЬНИЙ СТИМУЛЯТОР
РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ**



**Надасть сили,
поверне впевненість!**

У жінок:

- ☒ покращує лібідо
- ☒ стимулює овуляцію

У чоловіків:

- ☒ відновлює та покращує лібідо та ерекцію





Р.П. № UA4050/01/01 від 04.08.2010.
Перед застосуванням ознайомтеся з інструкцією.

и субъективных показателей эрекции. При этом улучшение сексуальной функции сопровождалось повышением уровня сывороточного ДЭАС-С у пациентов с ЭД. Предполагается, что механизм действия препаратов, содержащих экстракт ТТ, состоит в восстановлении целостности клеточной мембраны и улучшении ее функции, что на клеточном уровне влияет на улучшение кровообращения, повышение показателей мужского здоровья, а также способствует повышению полового влечения.

Для оценки эффективности препарата, содержащего экстракт ТТ, применяемого в терапии ЭД, проводились исследования на приматах, кроликах и крысах, у которых была смоделирована ЭД. Экстракт ТТ вводили приматам внутривенно болюсно в дозе 7,5; 15 и 30 мг/кг. Интактным кроликам и крысам вводили 2,5; 5 и 10 мг/кг экстракта ТТ внутрь в течение 8 нед. Кроме того, изучали действие препарата на двух группах кастрированных крыс. Одна часть этих животных получала тестостерона ципионат 10 мг/кг подкожно (два раза в неделю в течение 8 нед), другая – экстракт ТТ внутрь (5 мг/кг ежедневно в течение 8 нед). Образцы крови были проанализированы на содержание тестостерона, дигидротестостерона (ДГТ) и ДЭАС с использованием методов радиоиммунного анализа. У приматов было отмечено повышение уровня тестостерона (52% случаев), ДГТ (31%) и ДЭАС (29%) на 7,5 мг/кг, что являлось статистически значимыми. У интактных кроликов уровень и тестостерона, и ДГТ был выше по сравнению с контрольной группой, однако только лишь повышение уровня ДГТ (на 30 и 32% соответственно в группах, получавших по 5 и 10 мг/кг экстракта ТТ) было статистически значимым. В группе кастрированных животных, которым назначали тестостерон и экстракт ТТ, отмечалось повышение содержания тестостерона на 51 и 25% соответственно, что являлось статистически значимым. По-видимому, такой эффект от приема экстракта ТТ поясняется наличием в нем протодиосцина, что способствует повышению уровня некоторых половых гормонов. По мнению авторов исследования, применение экстракта ТТ может оказаться полезным при лечении мягкой и умеренной ЭД (Gauthaman K., Ganesan A.P., 2008).

Таким образом, можно сделать вывод, что лекарственные средства, содержащие экстракт ТТ, являются препаратами выбора в терапии ЭД мягкой и умеренной степени тяжести, при дислипотеинемиях, для повышения общего тонуса организма.

Особенно актуальным является назначение препаратов, содержащих экстракт ТТ, в тех случаях, когда речь идет о пациентах с сочетанной патологией, преклонного возраста, с нарушениями функции печени и почек, имеющих противопоказания к приему других препаратов для лечения ЭД.

Литература

1. Гамидов С.И. Эректильная дисфункция у больных с метаболическим синдромом: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика: автореф. дис. / С.И. Гамидов. – М., 2007.
2. Wespes E. Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation / E. Wespes, E. Amar, I. Eardley et al. – European Association of Urology, 2009.
3. Sun W., Li H., Yang S.J. A triterpene saponin from *Tribulus terrestris* attenuates apoptosis in cardiocyte via activating PKC signalling transduction pathway // *J Asian Nat Prod Res.* – 2008. – № 10(1-2). – P. 39-48.
4. Phillips O.A., Mathew K.T., Oriowo M.A. Antihypertensive and vasodilator effects of methanolic and aqueous extracts of *Tribulus terrestris* in rats // *J Ethnopharmacol.* – 2006. – № 104(3). – P. 351-5.
5. Aggarwal A., Tandon S., Singla S.K., Tandon C. Diminution of oxalate induced renal tubular epithelial cell injury and inhibition of calcium oxalate crystallization in vitro by aqueous extract of *Tribulus terrestris* // *Int Braz J Urol.* – 2010. – № 36(4). – P. 480-8.
6. Berkman Z., Tanriover G., Acar G. et al. Changes in the brain cortex of rabbits on a cholesterol-rich diet following supplementation with a herbal extract of *Tribulus terrestris* // *Histol Histopathol.* – 2009. – № 24(6). – P. 683-92.
7. Gauthaman K., Ganesan A.P. The hormonal effects of *Tribulus terrestris* and its role in the management of male erectile dysfunction: an evaluation using primates, rabbit and rat // *Phytomedicine.* – 2008. – № 15(1-2). – P. 44-54.
8. Al-Bayati F.A., Al-Mola H.F. Antibacterial and antifungal activities of different parts of *Tribulus terrestris* L. growing in Iraq // *J Zhejiang Univ Sci B.* – 2008. – № 9(2). – P. 154-9.
9. Adimoelja A. and Ganesan P. Protodioscin from herbal plant *Tribulus terrestris* L improves the male sexual functions, probably via DHEA // *Int. J. Impotence Research.* – 1997. – Vol. 9, supp 1.

Подготовила Ольга Горголь



Эффективность препаратов Serenoa геренс у мужчин, страдающих бесплодием и снижением потенции

П.Н. Веропотвелян, к.мед.н., заслуженный врач Украины, заведующий отделением патологии репродуктивной функции человека; И.Е. Вишневский к.мед.н.; Н.П. Веропотвелян, к.мед.н., главный врач Республиканского центра медицинской генетики и пренатальной диагностики; О.М. Кравцова

Бесплодие является важнейшей медицинской и социальной проблемой, зависящей от общего состояния здоровья супружеской пары и степени нарушения репродуктивной функции каждого из супругов. Долгое время считалось, что в бесплодии супругов виновата женщина, так как до сих пор еще распространено давно укоренившееся мнение, что способность к совершению полового акта равноценно способности к оплодотворению. В связи с этим многие мужчины считают, что в бесплодном браке виновата супруга, которая должна обследоваться и лечиться.

Однако плохая экология, техногенные и социальные потрясения, вредные привычки пагубно сказываются на состоянии здоровья сильной половины человечества. Сегодня нормативные показатели качества мужской спермы, признанные необходимыми для успешного оплодотворения, снижены в два раза. Мужское бесплодие может быть связано с нарушениями образования, созревания или оплодотворяющей способности сперматозоидов, расстройством сексуальной или эякуляторной (семяизвергающей) функции.

Статистика неумолима: в первые два года совместной жизни бездетными остаются 15-18% семейных пар, к 35-летнему возрасту — 40%, а к 40 годам — все 50%. И.И. Горпинченко и соавт. отмечают, что невозможность рождения ребенка в семье считается одним из самых драматичных моментов для супругов, причиной мучительных душевных переживаний и тяжелых испытаний для супружеского союза [1].

По данным ВОЗ, 50-80 млн супружеских пар в мире бесплодны, что составляет 7-15% всех пар репродуктивного возраста. При этом ежегодно регистрируется около 2 млн новых случаев бесплодия [2, 3].

Т.Н. Назаров и соавт., D.J. Saie [4, 5] сообщают, что от бесплодия в мире страдают около 50-100 млн людей, примерно одна из 5-7 пар репродуктивного возраста считается бесплодной.

По мнению В. Djavan et al., бесплодие в семье, связанное с заболеваниями женщин, имеет место в 59,4% случаев, заболеваниями мужчин — в 5,7% и супружеской пары — в 28,4% [6]. Таким образом, бесплодие, вызванное нарушениями в организме женщины, наблюдается в 57,8-70% случаев, мужчины — в 34,1%; бесплодный брак составляет 14,2% случаев.

В США среди супружеских пар, которые хотели бы иметь детей, 15% бесплодны. В 30-40% случаев причиной бесплодия является нарушение половой функции у супруга, а это значит, что бесплодием страдают почти 6% женатых мужчин [7]. В последнее десятилетие наблюдается тенденция к увеличению удельного веса мужского фактора бесплодия [8, 9].

К наиболее распространенным причинам мужского бесплодия относятся [10]:

- воспалительные уrogenитальные заболевания;
- врожденный или приобретенный гипогонадизм;
- варикозное расширение вен семенного канала;
- крипторхизм.

Среди факторов, способствующих развитию простатитов, основными являются:

- уrogenитальные инфекции;
- местные нарушения кровообращения;
- андрогенная недостаточность, приводящая к дистрофическим изменениям ткани предстательной железы;
- врожденные факторы, обусловленные анатомическими и физиологическими особенностями организма;
- образование конкрементов в паренхиме предстательной железы;
- сидячий образ жизни;
- запоры;
- снижение иммунитета;
- локальное и общее переохлаждение;
- прерванный половой акт;

- интоксикация;
- хронический стресс и др.

В клинической медицине третьего тысячелетия значительное внимание исследователи уделяют инфекциям, передающимся половым путем (ИППП), которые проявляются различными непатогномичными поражениями мочеполовой системы. Как указывает И.И. Горпинченко, среди возбудителей ИППП у мужчин наибольший удельный вес занимают хламидии, трихомонады, гарднереллы, вирус простого герпеса, а также микст-инфекции, вызванные ассоциацией представителей рода *Mycoplasma* и *Ureaplasma*.

Как известно, у пациентов с ИППП обнаружена тенденция к уменьшению общего количества сперматозоидов, снижению их подвижности, увеличению морфологически аномальных форм. Полагают, что хламидийные инфекции можно считать маркером мужского бесплодия [10, 11]. Хламидийная инфекция, протекая субклинически, не распознается вовремя и приводит в свою очередь к возникновению экскреторно-токсического бесплодия. Это проявляется воспалительными заболеваниями половых органов, такими как простатит, везикулит, эпидидимит, уретрит [10, 11]. Хронические воспалительные заболевания половых органов И.И. Горпинченко относит к так называемым социопатиям, т.е. заболеваниям, имеющим не только медицинское, но и социальное значение ввиду широкого распространения среди сексуально активного населения. Более 25% молодых людей страдают этими патологиями.

Снижение потенции в 60% случаев связано с заболеваниями самых разных органов и систем. В 30% случаев имеют место последствия стресса – страхи и неправильное поведение женщин. Оставшиеся 10% неудач поясняются смешанными причинами.

Подходы к лечению больных хроническим простатитом по-прежнему остаются предметом постоянных дискуссий. Терапия хронического простатита – сложная задача, трудность решения которой обусловлена изменениями в предстательной железе, наличием эректильных и сексуальных расстройств, болевого синдрома, сочетанных нарушений оплодотворяющей способности эякулята, затруднений при мочеиспускании. Не существует стандартных рецептов и схем лечения. При этом методов терапии с каждым годом становится все больше. Так, в последнее время в лечении копулятивных расстройств используют перспективные лекарственные средства, созданные на основе экстракта плодов американской карликовой пальмы (*Serenoa repens*, син. *Sabal serrulata*).

Назначение препаратов этой группы позволяет достичь стойкого ослабления симптомов нижних мочевых путей и препятствует застою секрета в синусах простаты и их растяжению. Эффективный фармакодинамический профиль и низкая частота побочных явлений обуславливают популярность препаратов данной группы среди специалистов.

Мы изучали возможность применения лекарственных средств на основе экстракта плодов американской карликовой пальмы в комплексном лечении пациентов с копулятивными расстройствами, сочетающимися с нарушениями оплодотворяющей способности спермы и дизурическими явлениями.

По данным наших наблюдений, использование препаратов этой группы позволяет достичь многогранного эффекта в лечении ряда заболеваний предстательной железы, а именно:

- уменьшить отек предстательной железы;
- нормализовать секреторную функцию эпителиальных клеток;
- уменьшить интерстициальную инфильтрацию;
- увеличить количество лецитиновых зерен.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 67 мужчин (основная группа) в возрасте от 27 до 43 лет, длительность бесплодного брака которых колебалась от 5 до 13 лет. Всем им проводили оценку показателей спермограммы, пальцевое ректальное исследование, трансректальное УЗИ, анализ секрета предстательной железы, микробиологические исследования. Пациенты основной группы были распределены на две подгруппы – 46 и 21 человек.

Анализ данных анамнеза показал, что у лиц первой подгруппы отмечалась высокая частота перенесенных ранее урологических заболеваний. Так, уретрит имел место у пяти (10,8%) мужчин, везикулит у восьми (17,3%), эпидидимит у троих (6,5%), простатит у 30 (65,2%). Перенесли в прошлом гонорейю шестеро (13%) человек, трихомоноз – пятеро (10,8%). Пациенты этой подгруппы главным образом предъявляли жалобы на боль различной интенсивности в головке полового члена, мошонке, крестце, пояснице и бедрах.

Во вторую подгруппу вошли больные хроническим простатитом с алгическим синдромом: экстрагенитальный алгический синдром (пояснично-крестцовый радикулит) отмечался у 11 (23,9%) пациентов, смешанный алгический синдром – у 10 (21,7%).

Часть наблюдаемых больных в обеих подгруппах жаловалась на непостоянный зуд, чувство жжения в мочеиспускательном канале, выделения из уретры, нитевидные и хлопьевидные включения в моче. Однако эти симптомы наблюдались не утром, а днем, очевидно, под влиянием аутомассажа железы при физической нагрузке.

При исследовании эякулята определяли следующие показатели: объем, вязкость, время разжижения, pH, концентрацию сперматозоидов, качество подвижности; проводили оценку морфологических изменений сперматозоидов (патологии головки, тела, хвоста, смежной патологии); количество живых и мертвых клеток, наличие агглютинации сперматозоидов [12].

Микробиологическое обследование состояло в выявлении в сперме и в уретральном секрете патологической и специфической флоры (хламидий, трихомонад, микоплазмы, уреоплазмы и др.) методом бактериологических посевов, бактериоскопии, иммуноферментного анализа, иммунофлюоресцентного анализа и ПЦР. У шести (13%) мужчин из 46 (первая подгруппа) в сперме и в уретральном секрете обнаружены *Chlamydia trachomatis*. При этом в крови у троих (6,5%) пациентов выявлены антитела (IgG) в титре более 1:64 и у одного – 1:128 (2,1%).

Согласно данным выписки из истории болезни и другой медицинской документации, пятеро (32,6%) мужчин лечились от хламидиоза до обращения за медицинской помощью и получали макролиды (юнидокс-солютаб, вильпрафен, кларитромицин), ферментные препараты, витаминотерапию, иммуностропные и гормональные препараты, нестероидные противовоспалительные средства, анальгетики (мидокалм, долобене и др.). Некоторым больным проводили массаж предстательной железы и микроклизмы с растительными антисептиками, которые чередовали со свечами (фитор, витапрост); 14 пациентов проходили санаторно-курортное лечение.

Обследование половых органов у мужчин выполняли совместно с урологом и андрологом-сексopatологом. Следует подчеркнуть, что у всех 67 исследуемых половой аппарат был развит нормально, за исключением одного пациента, которому был установлен диагноз первичного гипогонадизма (синдром Клайнфельтера).

У всех мужчин второй подгруппы при пальпаторном и трансректальном УЗИ отмечали выраженную застойную симптоматику. Патологической микрофлоры при бактериологическом исследовании в секрете предстательной железы не было выявлено, что соответствовало категории 3 (по NIH, 1995). Однако у 11 (52,3%) из них отмечались изменения в спермограмме. У 14 (66,6%) больных установлен психоневротический синдром, причем у девяти из них он проявлялся в страхе перед осуществлением полового акта.

По данным спермограммы выявлено снижение концентрации сперматозоидов у 43 (64,1%) пациентов основной группы. У 28 лиц первой подгруппы обнаружили олигозооспермию: I степени у 19, II степени у семи, III степени у одного пациента; у одного больного выявлена азооспермия. У 11 (52,3%) мужчин второй подгруппы установлена олигозооспермия: I степени у девяти, II степени у двоих; олигозооспермия III степени и азооспермия не диагностированы.

Таким образом, у 18 мужчин первой и у 10 второй подгрупп отмечалась нормозооспермия. В то же время у шести пациентов первой подгруппы количество малоподвижных форм сперматозоидов превышало 30%, а у троих второй – было более 27,2%. Показатель pH эякулята у одного мужчины из

46 был > 7,8, а вязкость и время разжижения спермы увеличены у пяти пациентов. Спермагглютинация разной степени выраженности наблюдалась у четырех пациентов из 46 и у двух из 21. Дегенеративные формы сперматозоидов > 30% были отмечены у трех исследуемых первой подгруппы.

В группу сравнения вошли 40 человек, которые практически были сопоставимы по возрасту и социально-экономическому положению. Давность бесплодного брака составила от 5 до 13 лет. Выраженный болевой генитальный синдром наблюдался у 18 (45%) мужчин; экстрагенитальный алгический синдром (пояснично-крестцовый радикулит) – у семи (17,5%) и смешанный болевой синдром – у пяти (12,5%). У этих пациентов имелись различные жалобы: зуд, чувство жжения во время и в конце мочеиспускания у 17 (37,5%), боль в области мошонки и промежности у девяти (22,3%) лиц. При бактериологическом исследовании у двоих (5%) больных обнаружены хламидии. Слабая эрекция отмечалась у троих (7,5%) мужчин.

При исследовании у 30 (75%) пациентов был выявлен хронический простатит. У 10 исследуемых вообще отсутствовал болевой синдром уrogenитальной системы. Вместе с тем у четырех лиц при ректальном исследовании по данным трансректального УЗИ выявлен воспалительный процесс в предстательной железе. Все эти мужчины жаловались на снижение эрекции, при этом у семи из них был особенно выражен стрессовый психоневротический синдром мужской неполноценности.

Анализ данных спермограммы в группе сравнения показал, что у 14 (46,6%) пациентов из 30, страдающих хроническим простатитом, обнаружена олигозооспермия: I степени у девяти, II – у четырех и III степени у одного мужчины; азооспермия не выявлена. Из 10 лиц, не предъявлявших жалоб, только у троих обнаружена олигозооспермия: в двух случаях – I степени и в одном – II степени.

Однако у 16 из 30 пациентов с хроническим простатитом и у семи из 10 пациентов, не предъявлявших жалоб, на фоне нормозооспермии выявлены следующие изменения. У четырех из 16 и у двух из семи мужчин количество малоподвижных форм сперматозоидов превышало 26 и 19% соответственно. Показатель pH эякулята у одного мужчины из группы сравнения отмечался выше значения 7,8, а увеличение вязкости и времени разжижения спермы установлено в трех случаях. У двоих пациентов наблюдалась спермагглютинация. Дегенеративные формы сперматозоидов (> 27%) обнаружены у одного из 30 исследуемых.

В период обследования нами установлено, что 29 (43,2%) пациентов из основной группы были курящими (выкуривали до 25 сигарет в сутки) и чрезмерно потребляли алкоголь. В группе сравнения 17 (42,5%) мужчин выкуривали более 20 сигарет в сутки и также увлекались алкогольными напитками.

У курящих мужчин из обеих групп диагностированы меньшая плотность и подвижность сперматозоидов, причем у 42,7% из них наблюдались морфологические аномалии сперматозоидов, в частности бицефалия, что согласуется с данными других исследователей (Kalikauskas V. et al, 1985).

Шести из 67 пациентов основной группы и двум мужчинам из группы сравнения, у которых выявили хламидии, проводили комплексную этиотропную, иммунокорригирующую, ферментную терапию с включением вспомогательных средств (витаминов, гепатопротекторов, пробиотиков).

Исследуемые женщины (половые партнеры) были в активном репродуктивном возрасте — от 18 до 33 лет. Средний возраст — 24,3 года. Разница в возрасте между супругами у 72% исследуемых основной и группы сравнения колебалась от 7 до 17 лет.

Первичное бесплодие установлено у 39 пациентов, вторичное — у 28. Анализ данных анамнеза показал, что 41,7% женщин ранее перенесли гинекологические заболевания: патологические изменения шейки матки — 8,7%, вагиниты — 24,7%, хронические воспалительные процессы придатков матки — 21,3%; гонорейю, трихомониаз и хламидиоз — 3,6%.

В период обследования из 107 пациенток в первом браке состояли 84 (78,5%), во втором — 17 (15,8%), в гражданском браке — шесть (5,6%) женщин.

При изучении менструальной функции установлено следующее: у 89 (83,1%) обследованных был нормальный менструальный двухфазный цикл, у 18 (16,8%) — отмечалось нарушение менструальной функции (укорочение второй фазы), а также альгодисменорея.

Все 67 мужчин основной группы принимали препараты, созданные на основе экстракта плодов американской карликовой пальмы, в дозировке, соответствующей рекомендациям по использованию препарата, изложенным в инструкции производителя (по 1 капсуле один раз в день после еды, запивая небольшим количеством воды), в одно и то же время. Пациенты группы сравнения получали лишь традиционную этиопатогенетическую терапию.

Среди мужчин с психоневротическим синдромом обеих групп мы проводили индивидуальные беседы для выяснения факторов, частоты или длительности переживания такого стресса. Также мы проанализировали индивидуально-психологические особенности пациентов и рекомендовали проведение седативной терапии с применением корвалола и таких препаратов, как: теравит-антистресс по 1 таблетке в день во время еды в течение 2-3 мес; фитосед по 1 чайной ложке 3-4 раза в день и 1 раз перед сном, общий курс 30 дней; дуовит по 1 таблетке 1 раз в сутки в течение 15 дней, затем перерыв 10 дней, после чего курс повторялся; витамин Е по 0,1 г 2 раза в день в течение 45 дней; аскорбиновая кислота по 500 мг 1 раз в сутки в течение 60 дней.

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнивая результаты лечения пациентов основной и группы сравнения при оценке эффективности проведенной терапии, следует отметить, что состояние мужчин первой подгруппы основной группы уже после 7-го дня терапии значительно улучшилось, уменьшилась боль, дизурические явления беспокоили периодически.

Буквально через 2 нед у 11 из 21 мужчин с превалирующим болевым синдромом исчезли боль и субъективные расстройства — зуд, ощущение жжения при мочеиспускании, выделения из уретры; нормализовалась эрекция. В то же время в группе сравнения выраженность болевого синдрома снизилась у пяти из 18 исследуемых, улучшение сексуальной функции отметили четверо мужчин.

Через 45 дней на фоне проводимой терапии в основной группе был полностью купирован болевой синдром у 19 (90,4%) пациентов из 21, дизурические явления перестали беспокоить почти всех пациентов — 20 (95,2%). В то же время в группе сравнения боль купировалась у 13 (72,2%) лиц из 18, дизурические симптомы исчезли у 14 (77,7%).

После завершения курса лечения (через 90 дней) совершенно исчезли боль и дизурический синдром у всех участников основной группы, в группе сравнения — у 15 (83,3%) из 18 человек.

Как в основной группе, так и в группе сравнения пациенты остались в той или иной степени не удовлетворенными результатами своего лечения. У двоих из 14 мужчин основной группы по-прежнему отмечались проблемы с эрекцией, раздражительность, агрессивность и плохой сон. В группе сравнения слабая эрекция наблюдалась у восьми мужчин из 10. Вышеуказанные лица имели ярко выраженную негативную реакцию на свою болезнь и окружающую их действительность, не верили в возможность своего излечения.

По данным трансректального УЗИ у наших пациентов достоверных различий продольного и поперечного размеров предстательной железы до и после лечения не выявлено. Однако наблюдалась тенденция к уменьшению размеров предстательной железы (у 97,7% лиц в основной и у 92,8% в группе сравнения).

Для сравнительной оценки эффективности терапии и влияния на сперматогенез препаратов, созданных на основе экстракта плодов американской карликовой пальмы, и лекарственных средств, применяемых в традиционных схемах лечения, нами было проведено контрольное исследование объема эякулята и концентрации сперматозоидов. В результате было выявлено, что количество подвижных сперматозоидов до лечения составляло $33,7 \pm 1,5\%$ в основной группе и $34,1 \pm 1,5\%$ в группе сравнения. Клиническая и фармакологическая эффективность была равна 95,7 и 79,7% соответственно.

По нашему мнению, такие результаты были достигнуты из-за включения в схему лечения препаратов из экстракта плодов американской карликовой пальмы. Благодаря свойствам данного препарата улучшать микроциркуляцию и лимфатический дренаж в органах малого таза, достигнуто купирование алгического синдрома, а также улучшились показатели секрета простаты, а значит — и трофика железы. Тем самым этот препарат зарекомендовал себя как полезный элемент патогенетической терапии хронического простатита.

Конечно же, важнейшим критерием эффективности проведенного комплексного лечения с включением данного препарата является наступление беременности у 15 (22,4%) женщин (из 67 супружеских пар) спустя 5-10 мес после лечения мужа. Роды были своевременными у 12 женщин, у трех произошли преждевременные роды на сроке 32-36 нед.

В группе сравнения беременность наступила у четырех (10%) женщин. Они были родоразрешены через естественные родовые пути на сроке 39-40 нед. Преждевременных родов в этой группе лиц не зарегистрировано.

Статистически достоверное увеличение числа подвижных сперматозоидов в эякуляте бесплодных мужчин ($p < 0,05$) при сравнении групп свидетельствует, что препараты из экстракта плодов американской карликовой пальмы являются эффективным дополнительным средством при лечении мужчин с ухудшением показателей спермограммы.

В заключение следует отметить, что цель нашей работы по подготовке к естественному зачатию ребенка во многом была достигнута благодаря назначению препаратов, созданных на основе экстракта плодов американской карликовой пальмы, пациентам, страдающим бесплодием и снижением потенции. Необходимо подчеркнуть, что препараты этой группы эффективны при хронических простатитах, сопровождающихся дизурическими явлениями и гениталгическим синдромом.

Литература

1. Горпинченко И.И. Бесплодный брак в Украине. Новые реальности / И.И. Горпинченко, О.Д. Никитин // Здоровье мужчины. — 2010. — № 3(34). — С. 184-190.

2. Юнда И.Ф. Бесплодие в супружестве / И.Ф. Юнда, Л.И. Иванюта. — К.: Здоров'я. — 1990. — 463 с.

3. Check J.H. The infertile male-diagnosis / J.H. Check // Clin Exp Obstet Gynecol. — 2006. — Vol. 33, № 3. — P. 133-139.

4. Назаров Т.Н. Значение инфекций, передаваемых половым путем, при мужском бесплодии и их роль в демографическом кризисе / Назаров Т.Н., Салихов Д.Н., Познор О.А. // Андрология и генитальная хирургия. — 2008. — № 2. — С. 100.

5. Sai D.J. Hyperprolactinemia presenting with encephalomalacia-associated seizure disorder and infertility: a novel application for bromocriptine therapy in reproductive endocrinology / D.J. Saie // Neuro Endocrinol Lett. — 2005. — Vol. 26, № 5. — P. 533-535.

6. Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study / Djavan B., Waldert M., Zlotta A., Dobronski P. et al. // J Urol. — 2001 — № 166 (93). — P. 856-60.

7. Никитин О.Д. Андрологічні аспекти безплідного шлюбу: стан проблеми, епідеміологія, класифікація (огляд літератури) / О.Д. Никитин // Здоровье мужчины. — 2010. — № 3(34). — С. 108-116.

8. Кулешов Н.П. Лабораторные генетические методы исследования мужского бесплодия / Кулешов Н.П., Кулешова Э.А., Суриков В.Н. // Российский медицинский журнал. — 2005. — № 1. — С. 47-48.

9. Richardson I., Nagler H.M. Is bilateral varicocele more detrimental to male fertility than unilateral varicocele? / I. Richardson, H.M. Nagler // Nat. Clin. Pract. Urol. — 2007. — № 4 (7). — P. 366-7.

10. Горпинченко И.И. Мужское бесплодие / И.И. Горпинченко // Репродуктивное здоровье (Doctor). — 2001. — № 5 (9). — С. 36-39.

11. Горпинченко И.И. Исследование клинической эффективности и безопасности препаратов азимед и орнизол в лечении неспецифических воспалительных заболеваний урогенитальной сферы у супружеской пары / Горпинченко И.И., Гурженко Ю.Н., Мельников С.Н. и др. // Новости медицины и фармации. — 2006. — № 11-12 (193-194). — С. 8-10.

12. Дж. Паперел Бесплодный брак / Паперел Дж., Хадсон Б., Вуд К. — М., 1986.



Вальсакор®

Сартан із **Чоловічим** Характером



Вальсакор – представник **Найпопулярнішого у світі** класу антигіпертензивних засобів — Сартанів (1).



Вальсакор – Доведена ефективність і Чудова переносимість у пацієнтів **Високого ризику** в кардіології (2-8).



Вальсакор – Унікальне для Сартанів показання — **Перенесений Інфаркт міокарда** (2-5).

Вальсакор – велика Доказова база для застосування в пацієнтів із **Серцевою недостатністю** (2-8).

Вальсакор – Позитивний вплив на Статеву функцію — **Підвищує Сексуальну активність** Чоловіків і Жінок, Ерекtilьну функцію в чоловіків (9-11).

1. IMS data 2009. 2. Valsacor SmPC. 3. Data on file, Krka, d.d., Novo mesto, Slovenia, 2007. 4. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J. of Hypertension 2007; 25: 1105-1187. 5. Pfeffer M.A., McMurray J.J. et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction (VALIANT). N. Engl. J. Med. 2003; 349: 1893-1906. 6. Julius Stevo et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine (VALUE). Lancet 2004; 363(9426): 2022-31. 7. Sawada T, Yamada H, Dahlöf B, et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks (KYOTO HEART study). European Heart Journal 2009; 30(20):2461-2469. 8. Cohn J.N., Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor inhibitor valsartan in chronic heart failure (Val-HeFT). N. Engl. J. Med. 2001; 345: 1667-1675. 9. Dusing R. Effect of the angiotensin II antagonist valsartan on sexual function in hypertensive men. Blood Press Suppl 2003; 2: 29-34. 10. Fogari R., Preti P., Zoppi A. et al. Effect of valsartan and atenolol on sexual behavior in hypertensive postmenopausal women. Am J Hypertens 2004; 17: 77-81. 11. Fogari R., Preti P., Derosa G. et al. Effect of antihypertensive treatment with valsartan or atenolol on sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2002; 58: 177-80. PC МОЗ України № UA/6227/01/01-03 від 16.04.2007, № UA/9450/01/01-02, № UA/9451/01/01 від 17.03.2009. Відпускається за рецептом лікаря. ТОВ «КРКА УКРАЇНА»: вул. Старонаводницька, 13, секція В-Г, 3-й поверх, 01015, Київ, а/с 42, тел.: (044) 569-28-38, факс: (044) 569-28-48, e-mail: ukraine@krka.biz



Наші інновації й досвід присвячені турботі про здоров'я. Прагнення, послідовність і накопичені знання компанії підпорядковані єдиній меті — створенню ефективних і безпечних препаратів найвищої якості.

Возможна ли полноценная эрекция при лечении артериальной гипертензии?

Полноценная эрекция как наиболее очевидный показатель качества сексуальной функции является немаловажной для мужчины в любом возрасте независимо от наличия сопутствующей патологии и в значительной степени определяет качество его жизни. Нормальная сексуальная деятельность придает мужчине уверенность в собственной состоятельности, повышает настроение и общий жизненный тонус. Во многих эпидемиологических исследованиях отмечена прямая связь между сексуальной активностью и длительностью жизни пациентов. Так, по данным проведенных исследований, более 60% мужчин старше 80 лет все еще живут половой жизнью в той или иной степени. В то же время многие из них испытывают опасения по поводу своего здоровья в связи с сексуальной активностью (Гамидов С.И., 2010). Среди представителей мужского пола до сих пор распространено множество заблуждений в отношении секса, в т.ч. о том, что ведение половой жизни в пожилом возрасте может стать причиной возникновения инсульта, инфаркта миокарда или даже смерти.

В настоящее время многие кардиологи и терапевты, к сожалению, уделяют мало внимания сексуальному аспекту жизни своих пациентов. Кроме того, страх и неуверенность мужчины или его партнерши относительно безопасности половой активности могут привести к полному отказу от секса, что в свою очередь может обусловить развитие различных депрессивных нарушений, осложняющих течение кардиологических заболеваний. Вышеизложенное объясняет необходимость ознакомления широкого круга специалистов с информацией о возможности сохранения и безопасности сексуальной активности. Полноценная консультация врача в отношении данного вопроса может избавить пациентов от ненужных опасений, вернуть им и их партнерам уверенность в безопасности продолжения или возобновления половой жизни. Наличие ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ) само по себе не является противопоказанием к сексуальной активности. Проблема состоит в правильном выборе медикаментозной терапии и определении возможности занятий сексом в зависимости от функционального класса стенокардии и степени выраженности сердечной недостаточности.

По данным эпидемиологических исследований, на качество жизни мужчин прежде всего влияет такое сексуальное нарушение, как эректильная дисфункция (ЭД). ЭД — это широко распространенное заболевание. Так, согласно результатам Massachusetts Male Aging Study (Feldman et al., 1994), частота встречаемости ЭД у мужчин в возрасте

40-70 лет составляет 52%. В другом американском исследовании National Health and Social Life Survey (Laumann et al., 1999) это заболевание выявили у 31% пациентов в возрасте от 18 до 60 лет. По результатам немецкого исследования Cologne Male Survey (Braun et al., 2000), частота возникновения ЭД повысилась на 10% у мужчин в возрасте 40-49 лет, на 16% — в 50-59 лет, на 34% — в 60-69 лет и более чем на 50% — в возрасте от 70 до 80 лет. В среднем частота встречаемости ЭД составила 19,2% (возраст от 30 до 80 лет). Сходные результаты были получены в исследованиях, которые проводились в Англии (Spector, Boyle, 1986) и во Франции (Giuliano et al., 1996). По некоторым данным, к 2025 г. во всем мире число мужчин с ЭД может превысить 300 млн (в частности в Европе составит более 11,9 млн человек, в Северной Америке — более 9,1 млн, в Африке — более 19,3 млн, в Азии — более 113 млн) (Aytal A. et al., 1999). При этом почти 70% больных не получают никакого лечения (Kubin M. et al., 2003) [6].

Основным фактором риска развития ЭД являются сосудистые нарушения, что позволяет рассматривать данное заболевание как одно из клинических проявлений системной сосудистой патологии, и функциональной (например дисфункция эндотелия), и структурной. Необходимо отметить, что степень выраженности ЭД коррелирует с числом и тяжестью сосудистых факторов риска.

Причинно-следственная связь между гиперхолестеринемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями хорошо известна, однако, данных о ее влиянии на эректильную функцию пока недостаточно. В исследовании Roumeguere et al. (2001) выявлена корреляция между ЭД и уровнем липопротеинов высокой плотности, а также между содержанием общего холестерина и липопротеинов высокой плотности. Кроме того, ЭД может быть не только причиной, но и симптомом других серьезных заболеваний, например ИБС и депрессии (Goldstein I. et al., 1998). Вместе с тем ЭД зачастую является осложнением сахарного диабета, которое может иметь место более чем у половины больных, при этом наблюдается корреляция между тяжестью ЭД и степенью выраженности метаболических нарушений.

Прием определенных лекарственных средств также может служить причиной развития ЭД. Предполагаемые фармакологические механизмы влияния психотропных и гипотензивных препаратов центрального действия на половую функцию включают нарушения в нейротрансмиттерных системах — серотонинергической, норадренергической и дофаминергической. Из сексуальных дисфункций у пациентов с шизофренией основной является

снижение либидо. На фоне приема нейролептиков либидо может восстановиться, однако эти препараты часто приводят к затруднениям в достижении эрекции, оргазма и сексуального удовлетворения.

Одной из основных причин возникновения медикаментозной ЭД является применение антигипертензивных средств. Заболевание часто встречается у больных АГ, в то же время нередко впервые выявляется у пациентов, уже получающих антигипертензивную терапию. Наиболее неблагоприятное действие на эректильную функцию оказывают тиазидные диуретики и неселективные β -адреноблокаторы. Вместе с тем до сих пор не ясно, является ли это следствием снижения системного артериального давления (АД) или других неизвестных эффектов данных лекарственных препаратов.

Чаще всего АГ впервые диагностируют именно в том возрасте, когда мужчина реализован в социальном плане и сексуально активен. До тех пор, пока не начнутся серьезные проблемы со здоровьем, обусловленные неконтролируемой АГ, больной не видит всей глубины проблемы. Однако пациенты опасаются возникновения снижения потенции в результате применения антигипертензивных препаратов и склонны игнорировать необходимость их приема. Порой очень тяжело достичь необходимого комплайенса и повысить мотивацию больного к контролю АД гипотензивными средствами. В связи с этим при лечении сексуально активных мужчин с АГ чрезвычайно важно подобрать препарат, который позволял бы эффективно контролировать АД, был удобным в применении и не приводил к развитию ЭД.

Среди антигипертензивных средств, представленных на фармацевтическом рынке Украины, особый интерес вызывает препарат из класса сартанов – Вальсакор. Это мощный пероральный специфический антагонист рецепторов ангиотензина II. Согласно результатам многочисленных исследований, доказана высокая эффективность и хорошая переносимость этого препарата у кардиологических пациентов, относящихся к группе высокого риска. Кроме того, по данным Fogari et al. (2001, 2002), Вальсакор не только не угнетает эрекцию, но и повышает сексуальную активность у пациентов с АГ, улучшает эректильную функцию. В клинических трайлах было установлено, что при сопоставимой эффективности гипотензивных препаратов относительно снижения АД у мужчин-гипертоников на фоне приема валсартана (в отличие от атенолола) не снижался уровень тестостерона в крови, а также повышалась сексуальная активность, что проявилось увеличением количества половых актов в течение месяца [3].

Такой эффект от приема Вальсакора связывают с улучшением работы микроциркуляторного русла и кровоснабжения в кавернозных телах полового члена. Также в исследованиях выявлено, что препарат не влияет на уровень тестостерона плазмы у пациентов с АГ. Назначение более дешевых антигипертензивных

средств обычно менее эффективно с точки зрения последующих затрат, направленных на восстановление сексуальной функции. Как показала практика, перед началом лечения мужчин с АГ в обязательном порядке следует выявить и оценить возможные нарушения сексуальной функции.

Следует отметить, что именно в последние годы проблема развития ЭД у мужчин с сердечно-сосудистой патологией на фоне антигипертензивной терапии приобрела новый виток. Это произошло благодаря вмешательству в данный процесс специалистов по медицинскому страхованию. Они подсчитали, что лечение медикаментозной ЭД обходится значительно дороже, чем назначение более дорогостоящих антигипертензивных средств последнего поколения, не обладающих этим побочным эффектом [5].

В настоящее время имеется достаточная доказательная база в отношении положительного влияния валсартана на половую функцию. Существует небольшое количество исследований по оценке действия лозартана, в отношении других молекул они не проводились. Данный препарат является практически единственным из сартанов, который повышает сексуальную активность [2, 3]. Именно поэтому в качестве препарата выбора при лечении сексуально активных пациентов с АГ целесообразно применение Вальсакора.

Литература

1. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension // J. of Hypertension. – 2007. – № 25. – P. 1105-1187.
2. Dusing R. Effect of the II antagonist valsartan on sexual function in hypertensive men // Blood Press Suppl. – 2003. – № 2. – P. 29-34.
3. Fogari R., Preti P., Derosa G. et al. Effect of antihypertensive treatment with valsartan or atenolol on sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men // Eur J Clin Pharmacol. – 2002. – № 58. – P. 177-80.
4. Fogari R., Zoppi A., Poletti L. et al. Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study // Am J Hypertens. – 2001. – № 14. – P. 27-31.
5. Hackett G. Hypertensive Medication and Erectile Dysfunction // Cardiovascular Therapeutics. – 2010. – V. 28, Issue 1. – P. 5-7.
6. Камалов А.А. Кардиоваскулярные аспекты эректильной дисфункции [Электронный ресурс] / Камалов А.А., Дорофеев С.Д., Ефремов Е.А. // Consilium medicum. – 2004. – V. 6, N 5. – Режим доступа к журн.: http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/04_05/360.shtml

Подготовила Ольга Жигунова



В Украине валсартан представлен препаратом Вальсакор (КРКА, Словения)

Простатспецифический антиген в диагностике рака предстательной железы

А.С. Переверзев, д.мед.н., профессор кафедры урологии Харьковской медицинской академии последипломного образования



Одним из наиболее впечатляющих открытий в онкологии в конце прошлого века является успешное решение проблемы ранней диагностики рака предстательной железы (РПЖ). Это стало возможным после выявления простатического специфического антигена (prostate-specific antigen, PSA) в сыворотке крови. Хотя анализ на PSA был известен ранее, лишь в конце 80-х годов он получил одобрение для применения в клинической практике в качестве скрининговой диагностики ранних стадий РПЖ у мужчин с бессимптомным течением заболевания. Несмотря на поистине революционный переворот в вопросе ранней диагностики РПЖ, до сегодняшнего дня остается много нерешенных проблем PSA-скрининга. Роль этого опухолевого маркера трудно переоценить: он необходим как для выявления ранних стадий (T1-T2), так и для определения локальной и внеорганный распространенности; для прогнозирования ответа опухоли на проводимую антигормональную терапию, а также для оценки эффективности лечения. В настоящее время тесты для определения уровня PSA на ранних стадиях РПЖ «стоят в ряду лучших средств для обследования в медицине» [1].

Вместе с тем у клиницистов возникает множество новых вопросов. Например, остается ли PSA важным маркером наличия РПЖ и прогностическим инструментом для обследования пациентов с впервые диагностированным раком простаты? Закончилась ли «эра PSA»? Существуют ли альтернативы для интерпретации результатов данного теста?

Так, в период между 1979 и 2009 гг. отмечено резкое (в 4,5 раза) повышение частоты выявления асимптомных форм РПЖ у мужчин моложе 70 лет. Объяснение этого феномена почти исключительно связано с использованием PSA-теста. Определение стадии опухолевого процесса также основано на выявлении данного маркера [2].

О значении этого исследования для раннего обнаружения РПЖ свидетельствует тот факт, что число PSA-тестов в урологических клиниках и в патологоанатомических отделениях госпиталей Лондона за последние 10 лет увеличилось на 300%. Таким образом, количество впервые диагностированных случаев РПЖ за тот

же период увеличилось на 200%. Определение уровня PSA способствовало выявлению «молчаливого» рака более чем у 50% пациентов, причем его сывороточный уровень у 40% мужчин был ниже 10 нг/мл [3].

Трудности ранней диагностики РПЖ в последние 10 лет отчасти преодолены в связи с широким использованием определения уровня сывороточного PSA как одного из рациональных скрининговых тестов, позволяющих своевременно выявить данное заболевание. Однако это не исключает проблем, связанных с точностью и специфичностью при диагностике РПЖ, основанной на показателях PSA. Для устранения существующих недостатков выработаны различные диагностические параметры, которые апробируются в последнее время:

- f/tPSA – отношение свободного PSA (fPSA) к общему PSA (tPSA);
- уровень PSA, специфичный для возраста пациента;
- V PSA – скорость нарастания PSA;
- D PSA (плотность PSA) – отношение уровня PSA к объему предстательной железы;
- PSA, связанный с α_1 -антихимотрипсином либо α_2 -макроглобулином;
- PSA, связанный с α_1 -протеазой и калликреином-2, вырабатываемых простатой.

Для правильной интерпретации большинства параметров PSA необходимы исчерпывающие теоретические и практические знания, чтобы сделать единственно верные выводы, способствующие оптимизации диагностики РПЖ [4].

В действительности в последние годы появилась возможность выявления ранних стадий РПЖ. Это обусловлено, большей частью, использованием стандартного определения простатического антигена и внедрением в клиническую практику ультразвукового исследования с трансректальным доступом. Таким образом, определение PSA, пальцевое ректальное исследование и трансректальная ультрасонография у 80% пациентов обеспечивают высокий уровень достоверности диагностики данного заболевания.

Благодаря целенаправленному применению этих трех не обременительных для больного и относительно

простых методов исследования удается распознать РПЖ даже при отсутствии клинической симптоматики.

Изучение многочисленных историй болезни пациентов стационара показало, что рак простаты на ранних этапах развития протекает скрыто, а возникающая симптоматика не тревожит пациента настолько, чтобы стимулировать обращение его к урологу. Поэтому установление преморбидного состояния заболевания остается задачей первостепенной важности, и в большей мере такой отправной точкой стало определение уровня сывороточного PSA.

Во многих странах мира проблема состоит не столько в наличии соответствующего лабораторного и ультразвукового оборудования, сколько в активном привлечении мужчин пожилого и старческого возраста к целенаправленному обследованию. Такой подход смог бы обеспечить высокий уровень выявляемости РПЖ. О сложности привлечения соматически здоровых лиц к скрининговому тестированию говорит тот факт, что в Германии, где разработана и неукоснительно претворяется в практику программа ранней диагностики РПЖ, только от 15 до 20% мужчин осознают необходимость онкологического контроля и регулярно проходят осмотры и тестирование. Позитивное влияние скрининга на раннее распознавание заболевания и проведение лечебных мероприятий видно на примере системы организации здравоохранения в США. Около 60% мужчин в критическом возрасте проходят скрининг РПЖ. Недаром по количеству диагностированных опухолей простаты эта страна занимает лидирующее место в мире.

Об эффективности проведения такого скрининга свидетельствует ряд работ последнего десятилетия. Так, К. Miller (2001) отмечает редкость (5% случаев) выявления метастазирующего РПЖ в США. Однако еще 30 лет назад при использовании существующих тогда диагностических методов у 70% впервые госпитализированных пациентов имелись отдаленные метастазы. Благодаря отлаженной системе, включающей определение сывороточного PSA, количество случаев ранней диагностики РПЖ заметно увеличилось. Одновременно с этими данными впервые появились работы, в которых было подтверждено медленное, но заметное снижение смертности вследствие РПЖ в США и Австралии. Сравнительный анализ смертности показывает, что в группе раннего обнаружения РПЖ умирает каждый пятый, в то время как в Нидерландах, где не проводится этот скрининг, такая участь постигает каждого второго пациента.

Необходимо исходить из факта, что PSA является исключительно простатспецифическим, но отнюдь не канцероспецифическим молекулярным маркером, поскольку относится к специфическому продукту эпителиальных клеток предстательной железы. Повышенный уровень сывороточного PSA вовсе не означает наличие РПЖ у пациента, однако диктует необходимость выполнения биопсии этого органа.

Первое сообщение с описанием физико-химических характеристик антигенного компонента семенной жидкости человека было опубликовано М. Hara et al. (1971),

которые назвали его γ -семенным протеином. Последовавшие затем многочисленные исследования, касающиеся особенностей пассажа этой белковой субстанции, позволили определить ее как специфичный продукт, образуемый эпителиальными клетками предстательной железы. В 1986 г. появились первые тестовые системы для определения PSA, которые начали использоваться в качестве важнейших сканирующих систем для диагностики РПЖ.

PSA — одноцепочный гликопротеин с молекулярной массой 34 кДа, построенный из 240 аминокислот и относящийся к семейству калликреинов (калликреин-3). PSA секретируется в высоких концентрациях (0,2–5,0 г/л) цилиндрическим железистым эпителием простаты в семенную жидкость, где около 70% его находится в каталитически активной односпиральной форме. Меньшая часть (около 30%) из-за внутреннего расщепления обладает недостаточной активностью энзимов, что образует неактивные двухспиральные формы PSA. К настоящему времени определена его молекулярная структура (рис. 1).

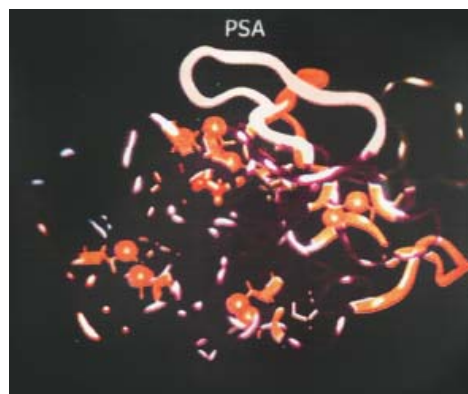


Рис. 1. Молекулярная структура PSA

Общий ген, осуществляющий кодировку PSA, локализован на 19-й хромосоме. Высокая клиническая значимость определения уровня PSA состоит в существовании множества прогностических критериев, таких как:

- диагностика ранних стадий РПЖ;
- определение степени распространенности заболевания, в т.ч. и в лимфоузлах;
- подтверждение успешного или неудачно проводимого лечения (как оперативного и лучевого, так и гормонального);
- оценка наступившего прогрессирования;
- обоснованность развития нечувствительности РПЖ к проводимому лечению.

Поскольку PSA продуцируется почти исключительно эпителиальными клетками предстательной железы, его уровень может изменяться, вероятнее всего, именно при РПЖ. Однако это вовсе не исключает возможности его повышения при других заболеваниях — доброкачественной гиперплазии, простатите, а также при их сочетании.

Как правило, PSA попадает в кровоток только после проникновения через внеклеточное пространство (рис. 2). Нарушение нормальной структуры простаты приводит к непосредственному выходу данного

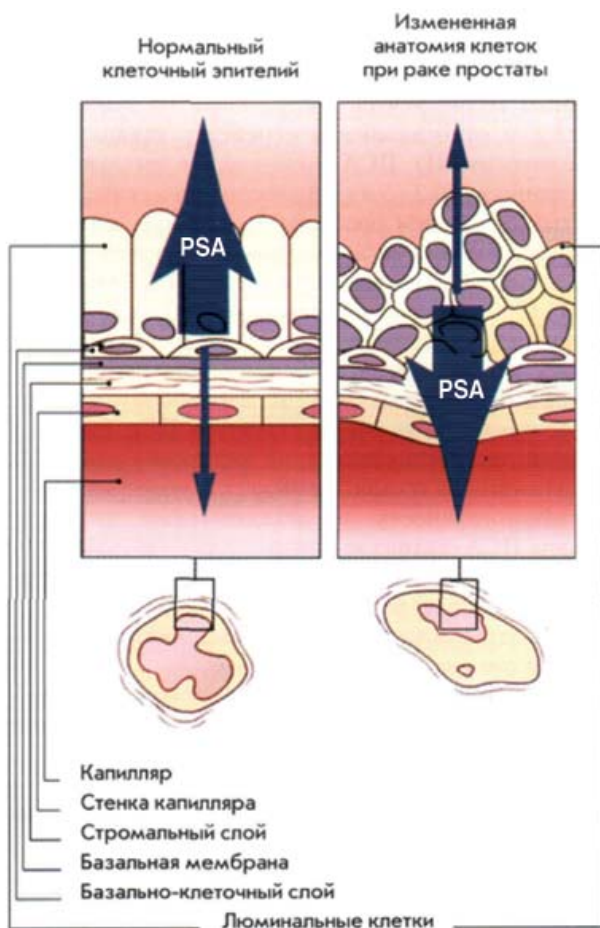


Рис. 2. Продукция PSA простатическим эпителием

антигена во внеклеточное пространство, а затем — в кровеносное русло. Повышение концентрации PSA в сыворотке крови обусловлено высоким его проникновением из-за протеолитической активности опухолевых клеток. В результате этого разрушаются мембраны эпителия простаты и утрачивается поляризация тканей [5]. Физиология PSA показана на рисунке 3.

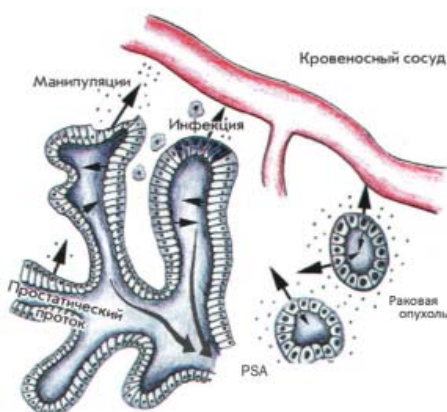


Рис. 3. Основные причины повышения секреции PSA

Уровень PSA может изменяться. Его повышение отмечается при:

- хроническом простатите;
- гиперплазии простаты;
- массаже предстательной железы;
- половом акте;

- проведении пункционной биопсии;
- цистоскопии.

Около 90% секретируемого цилиндрическим железистым эпителием PSA выделяется в семенную плазму и только 10% — в общий кровоток. В сыворотке крови PSA находится в различных молекулярных формах: fPSA составляет 10%, а 90% его связано с ингибиторами протеиназы — α_1 -антихимотрипсином и α_2 -макроглобулином (рис. 4).

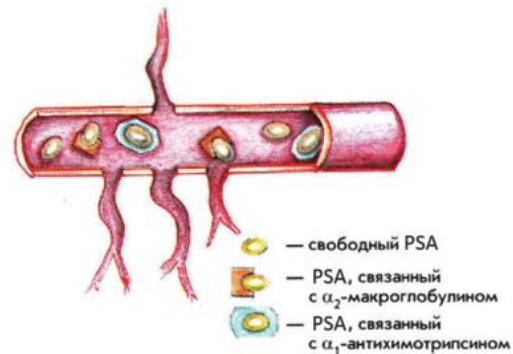


Рис. 4. Структурные разновидности PSA

Последними данными уточняется это соотношение [6, 7, 8]. Так, с α_1 -антихимотрипсином (индикатором энзимной активности) связано от 60 до 95% PSA, с α_2 -макроглобулином — 0,5-5,0% и в несвязанной форме — 5-40%.

Предельная нормативная величина PSA составляет 4 нг/мл. Таким образом, при определении его уровня в сыворотке крови возможно достижение определенной точности и специфичности диагностики. Более высокая выявляемость РПЖ достигается при определении содержания PSA в сравнении с ректальным пальцевым исследованием либо при проведении трансректального УЗИ. Однако измерение PSA в сочетании с пальпацией простаты *per rectum* является более предпочтительным. Это объясняется тем, что у некоторых мужчин с РПЖ показатели PSA могут быть ниже уровня референтных значений (< 4 нг/мл) [9]. Имеются сообщения о результатах крупного исследования, основанного на анализе уровня PSA у 116 073 мужчин. Так, точность диагностики РПЖ повышалась с 35 до 56% при сочетании определения концентрации PSA и проведения пальцевого ректального исследования по сравнению с одним только анализом PSA. При выявлении подозрительных очагов при ректальном исследовании и низкого уровня PSA повышается вероятность обнаружения РПЖ до 60% [10]. Вместе с тем F.H. Schroder et al. (2000) сообщают, что с помощью сочетания этих диагностических методов возможно выявить только менее 40% случаев РПЖ среди мужчин с уровнем PSA < 4,0 нг/мл [11]. Таким образом, создается впечатление, что для диагностики РПЖ необходимо ждать, пока рак «подрастет» и вместе с ним повысится уровень PSA.

В рамках раннего распознавания РПЖ весьма важна оценка «серого» участка PSA, при котором его общий показатель находится в пределах от 4 до 10 нг/мл. Данные величины могут отмечаться при хроническом простатите, гиперплазии или при РПЖ. В связи с этим

возникают определенные трудности при проведении дифференциальной диагностики. Инициатор клинических исследований уровня PSA W.J. Catalona et al. (1991) обнаружил, что при концентрации PSA в сыворотке крови от 4 до 10 нг/мл у 20,2-27% пациентов имеется высокая вероятность выявления РПЖ независимо от результатов пальпаторного и трансректального ультразвукового исследований.

Вместе с тем показатели уровня PSA < 4 нг/мл, ранее считавшиеся границей нормы, теперь теряют свою диагностическую значимость. Так, F.H. Schroder et al. (2000) отмечают, что у 36,5% больных РПЖ концентрация PSA составляла от 2 до 4 нг/мл, в то же время 50% из них имели агрессивные раковые образования (показатель Глисона > 7) [11]. Большая часть таких новообразований ограничена тканями простаты и потенциально излечима.

W.J. Catalona et al. (2000) сообщают, что при уровне PSA от 2 до 3,9 нг/мл в пределах простаты находятся 80% раковых очагов, при 4-9,9 нг/мл – 62%, а при > 10 нг/мл – 39% [12]. В рекомендациях Европейской ассоциации урологов (EAU, 2010) [13] подчеркивается, что уровень сывороточного PSA является непрерывным параметром, т.е. чем больше его значение, тем выше вероятность обнаружения РПЖ. Однако и при низких показателях PSA в сыворотке крови РПЖ может выявляться у многих пациентов [14]. В качестве доказательства приводим соотношение между наличием РПЖ и уровнем PSA у 2950 мужчин с его нормальными значениями (табл. 1).

Таблица 1. Риск РПЖ при низких показателях PSA

Уровень PSA (нг/мл)	Риск рака простаты (%)
0-0,5	6,6
0,6-1	10,1
1,1-2	17,0
2,1-3	23,9
3,1-4	26,9

До настоящего времени не получено долгосрочных данных, которые можно было бы использовать для определения оптимального порогового значения PSA с целью выявления не пальпируемого, но клинически значимого РПЖ.

Эйфория, последовавшая за появлением методик определения уровня PSA в сыворотке крови для раннего распознавания РПЖ, в последнее время начала ослабевать. T.A. Stamey et al. (2004) в течение последних 20 лет критикуют отсутствие корреляции между уровнем PSA и наличием РПЖ [15]. Так, в США ежегодно умирают 100 тыс. мужчин старше 65 лет, из них 226 – от РПЖ. Поскольку по результатам аутопсий известно, что около 80% 70-летних пациентов имеют латентный РПЖ, многие исследователи опасаются гипердиагностики клинически незначимых случаев этой патологии.

Трудности, возникающие при интерпретации значений tPSA, отмечаются при определении этого показателя в диапазоне от 10 до 20 нг/мл. По нашим данным, важную роль при этом играет объем аденоматозного

компонента – чем больше аденома, тем выше концентрация PSA. Частота выявления РПЖ у пациентов с уровнем PSA от 4 до 15 нг/мл и нормальными результатами пальцевого ректального исследования составляет от 27 до 37% [16]. Вместе с тем, по данным A. Partin et al. (1996), у 35% из 1000 пациентов с клиническими проявлениями локализованного РПЖ величина PSA была < 4 нг/мл [17]. Однако наличие высокого уровня PSA сигнализирует о неблагоприятном прогнозе (рис. 5).

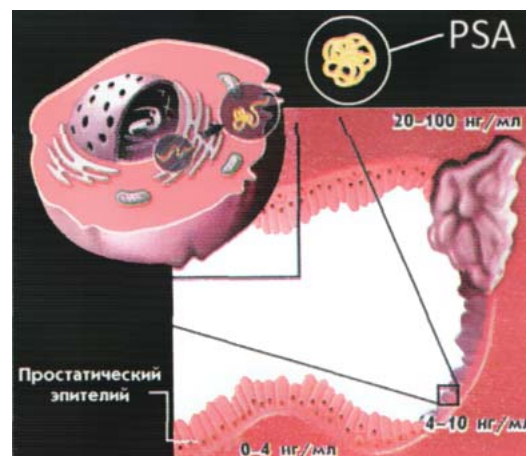


Рис. 5. Зависимость уровня PSA от объема ракового поражения простатического эпителия

Диагностическое значение уровней PSA:

- 0-4 нг/мл – норма;
- 4-10 нг/мл – подозрение на РПЖ;
- 10-20 нг/мл – высокий риск РПЖ;
- 20-50 нг/мл – риск диссеминированного РПЖ;
- 50-100 нг/мл – высокий риск метастазов в лимфоузлы и отдаленные органы;
- > 100 нг/мл – всегда метастатический РПЖ.

M. Perrotti и W. Fair (1998) приводят данные, убедительно доказывающие прогностическую ценность уровня сывороточного PSA в пределах «серой зоны» для выявляемости РПЖ (табл. 2) [18].

Таблица 2. Положительная предсказательная ценность (ППЦ) уровня PSA

Уровень PSA (нг/мл)	ППЦ (%)
4,1-9,9	26,1
> 10,0	52,9

Вместе с тем следует учитывать поправки, относящиеся к возрастным значениям PSA. Так, J.E. Oesterling et al. (1993) выявили предельные возрастные значения уровней сывороточного PSA [19]:

- 40-50 лет – 2,5 нг/мл;
- 50-60 лет – 3,5 нг/мл;
- 60-70 лет – 4,5 нг/мл;
- > 70 лет – 6,5 нг/мл.

На основании показателя концентрации PSA определяют риск поражения лимфатических узлов (табл. 3).

Так, вероятность лимфогенного поражения (N) вычисляется по формуле, предложенной M. Roach et al. (1993):

$$PSA \times \frac{2}{3} (\text{показатель шкалы Глисона} - 6) \times 10 = N + (\%)$$

Таблица 3. Вероятность поражения лимфоузлов

Уровень PSA (нг/мл)	pN+ (%)
0-4	1-8
4-10	5-12
10-20	0-18
25-50	25
> 50	52

В качестве примера для определения процента вероятности поражения лимфоузлов приводим клинический случай у пациента с уровнем PSA 15 нг/мл и показателем шкалы Глисона 6; вероятность N+ у него составляет:

$$15 \times 2/3 + (6 - 6) \times 10 = 10\%$$

В результате сравнения рассчитываемых и действительных поражений лимфоузлов оказывается, что при риске < 15% рак гистологически выявляется в 6,2% пораженных лимфоузлов, а при риске > 15% – в 40%. В настоящее время более приемлемыми для использования в клинической практике являются таблицы Partin, однако и они не лишены определенных недостатков.

С целью повышения специфичности PSA-диагностики предлагается использование различных параметров его определения. Из них наиболее важное клиническое значение имеют:

- коэффициент отношения fPSA и tPSA (f/tPSA);
- повышение показателя V PSA в течение года;
- значения D PSA простаты и переходной зоны;
- период удвоения концентрации PSA.

Математическое соотношение уровней fPSA и tPSA используется в дифференциальной диагностике аденомы и РПЖ у мужчин с показателями теста в пределах от 4 до 10 нг/мл. В тех случаях, когда значения f/tPSA превышают 15%, существует наиболее высокая вероятность доброкачественного образования простаты. A.W. Partin et al. (1996) смогли избежать проведения ненужных биопсий у 29% больных, у которых отношение f/tPSA составило 20% [17]. Такой показатель может быть использован и при значениях PSA < 4 нг/мл. Чем ниже процент fPSA, тем выше вероятность РПЖ. Следует отметить, что соотношение f/t PSA необходимо трактовать с осторожностью. Так, при больших объемах простаты или воспалении в одновременно существующей аденоме возможно выявление ложноотрицательных результатов. Необходимо учитывать и ряд таких факторов, как возраст, принадлежность к расе, наличие сопутствующих рисков. Также важным моментом является пояснение пациенту выявленных изменений.

В клинической практике наиболее значимым является коэффициент отношения f/tPSA. Так, если показатели этого соотношения не превышают 7-10%, речь идет преимущественно о раке. В случае повышения коэффициента до 25 % можно с уверенностью говорить о гиперплазии предстательной железы. Величины молекулярных форм PSA представлены в таблице 4.

Данные клинической практики свидетельствуют о том, что наибольшее значение имеет показатель fPSA, более низкий при раке по сравнению с аденомой предстательной железы. W.J. Catalona et al. (1999) предло-

Таблица 4. Величины дифференцированных молекулярных форм PSA в сыворотке крови

Молекулярная форма	Показатели
tPSA	> 4 нг/мл
fPSA	5-30%
Комплексный PSA (cPSA):	70-95%
• связанный с α_1 -антихимотрипсином (α_1 -ACT- PSA)	65-95%
• связанный с α_1 -антитрипсином (α_1 -AT- PSA)	3,2%
• связанный с α_2 -макроглобулином (α_2 -M- PSA)	1-2%

жили определять вероятность выявления РПЖ в зависимости от концентраций tPSA и fPSA (табл. 5) [20].

Таблица 5. Вероятность выявления РПЖ в зависимости от уровней tPSA и fPSA

Уровень tPSA (нг/мл)	Вероятность рака (%)	Уровень fPSA (%)	Вероятность рака (%)
0-2	1	0-10	56
2-4	15	10-15	28
4-10	25	15-20	20
> 10	> 50	20-25	16
		> 25	8

Переход от обычного определения уровня общего сывороточного PSA к более широкому спектру оценки его молекулярных форм необходим при дифференциальной диагностике при аденоме предстательной железы. Так, T.A. Stamey et al. (1989) определили, что на грамм раковой ткани простаты уровень PSA в сыворотке крови повышается приблизительно на 3,5 нг/мл, а доброкачественной гиперплазии – лишь на 0,3 нг/мл. M.C. Benson et al. (1992) ввели категорию D PSA, которая определяется соотношением показателя концентрации PSA в сыворотке крови и измеренного путем ректального ультразвука объема простаты ($D PSA = \text{уровень сывороточного PSA} / \text{объем простаты}$) [21]. Объем предстательной железы высчитывается по формуле, используемой для определения объема растянутого эллипсоида:

$$\text{объем} = 0,52 \times (\text{длина} \times \text{ширина} \times \text{толщина}).$$

Значение $D PSA < 0,15 \text{ нг/мл/см}^3$ свидетельствует о гиперплазии простаты, а при величине $> 0,15\%$ необходимы дополнительные исследования относительно выявления РПЖ. Особенно важно вычисление $D PSA$ при показателях PSA в диапазоне от 4 до 10 нг/мл.

Отношение уровня сывороточного PSA к объему простаты в норме составляет $< 0,1$. В ряде работ указывается, что $D PSA$ рассматривается как вспомогательный показатель при дифференциальной диагностике аденомы и РПЖ.

Следующим параметром по обнаружению диагностических различий между аденомой и РПЖ является показатель V PSA, определяемый в динамике. Так, H.B. Carter et al. (1992), исследовавшие сыворотку здоровых мужчин, пациентов с аденомой и с локально ограниченным и метастазирующим РПЖ в период времени от 8 до 26 лет до установления диагноза, привели

интересные данные [22]. Авторы доказали, что повышение уровня PSA более чем на 0,75 нг/мл/год может рассматриваться как подозрение на наличие локально ограниченного РПЖ.

Еще в 1992 г. было предложено считать допустимым верхним значением V PSA 0,75 нг/мл/год [22]. Однако позже в 10-летнем исследовании с участием 980 пациентов было доказано, что при превышении V PSA на 0,35 нг/мл/год опухоль-специфическая выживаемость снизилась с 92 до 54%. В настоящее время выдвигаются индивидуальные показания к биопсии на основе динамики V PSA в пределах верхних значений между 0,35 и 0,75 нг/мл/год [23].

Ряд специалистов [24] обращает внимание на недостаток этого метода, связанного с тем, что принципы работы различных тестовых систем могут существенно отличаться друг от друга, и результаты при определении низких уровней PSA не всегда сопоставимы между собой. По этой причине могут иметь место как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты при сравнении показателей V PSA. Хотя концепция анализа увеличения по времени значений уровня PSA не нова, несколько последних исследований подтверждают, насколько значимым является учет изменений этого показателя [24]. В двух исследованиях D'Amico et al. [25, 26] мужчины с уровнем PSA, который повышался более чем на 2 нг/мл/год перед постановкой диагноза РПЖ, имели значительно более высокий риск смерти от РПЖ. В то же время у мужчин с заболеванием «низкого риска» (низкая сумма Глисона и низкий показатель PSA), но с быстрым повышением уровня PSA заболевание проявлялось раньше и имело более неблагоприятное течение. Это убедительно доказывает, что изменение показателя PSA за определенный период времени является важным прогностическим фактором.

Оценивая некоторые молекулярные формы PSA в сыворотке крови, необходимо подчеркнуть их зависимость от различных протеинингибиторов (α_1 -антихимотрипсина и α_2 -макроглобулина) либо от уровня fPSA, т.е. несвязанного PSA. Последний присутствует в сыворотке в невысокой концентрации (около 10%), в то время как cPSA — в относительно высокой. Как уже подчеркивалось, уровень tPSA не должен превышать 4 нг/мл, что почти в миллион раз ниже его содержания в эякуляте, где он осуществляет расщепление семеногелинов — специфических белков, обеспечивающих сохранность эякулята.

Такие показатели подтверждаются нашими собственными исследованиями, а также находят отражение в ряде новейших публикаций [27, 28]. Обобщая значения различных параметров PSA, M. Wirth et al. (1999) рассматривают две концепции повышения специфичности [24].

Статическая концепция:

- D PSA;
- D PSA переходной зоны;
- возрастная специфическая амплитуда колебаний;
- отношение f/tPSA;
- cPSA.

Динамическая:

- V PSA
- время удвоения уровня PSA.

Поиски повышения информативности исследования содержания PSA обусловлены наличием 25% случаев РПЖ при его уровне < 4 нг/мл, а 75 % — от 4 до 10 нг/мл.

Для повышения эффективности значения PSA в раннем распознавании РПЖ предлагается модель скрининга, в которой оцениваются D PSA, D PSA переходной зоны, соотношение f/t PSA и cPSA. Проведение сравнительного анализа с использованием пальцевого ректального исследования позволяет предсказать результат и избежать ненужных биопсий [29]. Опыт многих исследовательских групп дает основание считать, что из-за высокой частоты РПЖ при величинах PSA в сыворотке крови свыше 10 нг/мл определение fPSA у таких пациентов не имеет смысла, поскольку им абсолютно показана биопсия.

На поставленный вопрос: «Можно ли улучшить диагностику РПЖ посредством оценки дополнительных параметров PSA? — H. Rubben (2000) недвусмысленно ответил, — нет». [30]. При значениях PSA от 2,5 до 6,0 нг/мл необходимо подтвердить наличие рака последующими исследованиями, а при значениях > 10 нг/мл новые параметры имеют незначительную ценность. В то же время благодаря использованию теста PSA стала возможной диагностика ранних стадий и локализованных форм РПЖ. Поэтому большинство пациентов с диагностированным РПЖ относятся к категории «низкого риска».

Проведение повторного исследования с одновременным определением уровня PSA и пальцевым ректальным методом позволяет обнаруживать новые случаи РПЖ. Так, частота выявляемости заболевания у асимптоматических мужчин старше 50 лет путем пальцевого исследования составляет от 1 до 3,2%, только с помощью PSA — 4,6%, а при комбинации этих методов — 5,8%.

Выдвигается и новое положение, согласно которому при отягощенном раковыми заболеваниями семейном анамнезе необходимо проведение раннего скрининга у мужчин после 45 лет и повторные обследования каждые два года.

Шведские специалисты предлагают многообещающую перспективу раннего распознавания РПЖ путем долгосрочного изучения уровней PSA. Согласно такому скринингу, в плазме крови больных РПЖ идентифицируется значительное повышение уровня tPSA, cPSA, fPSA и калликреина-2 и низкий процент fPSA по сравнению со здоровыми мужчинами за 20 лет до установления диагноза. Это свидетельствует о том, что клиницистам удастся разработать алгоритм идентификации мужчин, которые подвержены риску развития клинически значимого РПЖ задолго до того, как он станет клинически манифестным либо инкурабельным. Высказывая суждение о достаточной диагностической и прогностической значимости определения сывороточного уровня PSA, включая и такие молекулярные параметры, как отношение f/tPSA, D PSA и V PSA, можно говорить об отсутствии альтернативных методик исследования.

Несмотря на многочисленные предложения усложнить вычисления различных фракций PSA, вплоть до идентификации особенностей их мембранных структур, в практическом плане классическое определение уровня сывороточного PSA остается наиболее востребованным и простым.

Поиск различных статических и динамических показателей для подтверждения специфичности PSA все еще направлен на достижение достаточно высокого диагностического уровня и служит доказательством, подтверждающим обоснованность включения апробированных тестов в основную клиническую категорию раннего распознавания РПЖ. Так, при определении уровня PSA повышается не только процент выявления ранних форм РПЖ, но и появляется возможность распознать случаи локального рецидива, предоставляя возможность клиницистам лечить большее число пациентов раньше и более длительные периоды времени. Эффективность немедленного проведения гормональной терапии доказана постоянно растущим количеством теоретических, доклинических и клинических данных.

Недавно было выявлена «потеря» диагностической значимости PSA в присутствии андрогенов, значительно сниженный биосинтез которых обуславливает полное нивелирование диагностической ценности. Это приводит к потере времени, в течение которого происходит бурный рост гормонально нечувствительного клона опухолевых клеток. В научных исследованиях в поисках решения этой проблемы был обнаружен простатический специфический мембранный антиген (ПСМА). Если уклониться от описания биохимических характеристик этого нового опухолевого маркера, то следует отметить, что молекула ПСМА «пронизывает» клеточную стенку, при этом одна часть белка расположена снаружи клетки, другая — в ее толще, третья — внутри [31]. Однако перспективы клинического использования ПСМА пока что рассматриваются при оценке ангиогенеза и в определении лимфогенного метастазирования. При его определении сочетание одного из алгоритмов со сканированием с препаратом Prostatecint по-

зволяет достичь 72% положительной прогностической значимости.

В перспективе возможно использование PSA и с лечебными целями. Так, опухолевые протеины необходимы для изготовления вакцин, которые вводятся пациентам, в частности с распространенным РПЖ. PSA является дифференцирующим антигеном, который вырабатывается нормальными клетками предстательной железы и в повышенных количествах — опухолевыми. Такой протеин, введенный в дендрические клетки, может стимулировать иммунную реакцию против PSA и PSA-продуцирующих клеток, разрушая саму опухоль.

Сведения об использовании PSA в плане раннего распознавания РПЖ поданы на схеме.

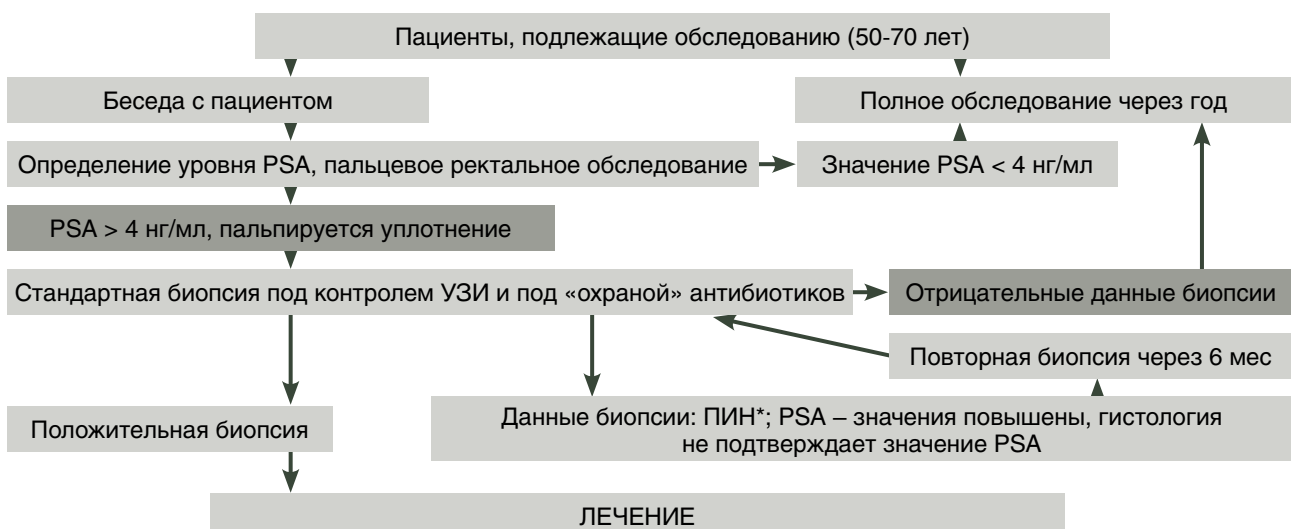
Следует отметить, что чрезмерный энтузиазм в отношении выявляемости РПЖ, основанный на результатах значений PSA, привел к завышенному числу диагнозов этого заболевания и своеобразному «перелечиванию» больных. Большие финансовые издержки, связанные с лечением РПЖ, вызывают, например, в Германии, беспокойство органов здравоохранения и правительственных учреждений.

В рекомендациях EAU (2010) подчеркивается, что в настоящее время широкое использование массового скрининга уровня PSA не целесообразно [13]. Вместо этого необходимо проводить раннюю диагностику (внеплановое обследование) в сочетании с информированием мужского населения. Нерешенными остаются два ключевых вопроса, по которым имеются лишь эмпирические данные: в каком возрасте следует начинать раннюю диагностику; каким должен быть временной интервал между пальцевым ректальным исследованием и определением концентрации PSA?

Несмотря на существующие недостатки теста для определения уровня PSA, включая невозможность полностью дифференцировать пациентов с опасным для жизни раком и больных без онкологических изменений, необходимо учесть следующее.

- Не существует такого количественного показателя PSA, который мог бы убедить мужчину в том, что у него нет РПЖ;

Схема. Ориентировочная система исследования PSA для раннего распознавания РПЖ



* Простатическая интраэпителиальная неоплазия

- Несмотря на этот факт, PSA остается значимым прогностическим показателем стадии РПЖ;
- Изменения уровня PSA в течение длительного периода времени контроля способствует выявлению пациентов с прогрессированием заболевания;
- PSA является наиболее важным прогностическим показателем исхода РПЖ после проведения первичной терапии.

Следует учитывать то, что неожиданное временное повышение уровня PSA в отдаленном послеоперационном периоде прогностически неблагоприятно. Это имеет важное и существенное значение для характеристики агрессивности опухоли.

Так, необходимо отметить, что до настоящего времени уровень PSA в повседневной клинической практике остается лучшим из имеющихся маркеров как для выявления, так и для прогнозирования РПЖ. Остается надеяться, что дальнейшие исследования позволят определить более точные и лучшие биомаркеры, которые заменят либо дополняют исследования PSA.

В заключение следует подчеркнуть, что измерение уровня PSA в сочетании с пальцевым ректальным исследованием является наиболее информативной клинической тактикой раннего распознавания РПЖ, обеспечивающей получение наиболее точных данных о состоянии пациента и вероятности развития данного заболевания по меньшей мере на ближайшие годы.

Литература

1. Denis L., Mettlin C., Carter H.B. et al. Early detection and screening. In 2 International consultation on prostate cancer. — Paris, 1999.
2. Schroder F.H., Hugosson J., Roobol M.J. Screening and prostate-cancer mortality in randomized European study // *N.Engl. J. Med.* — 2009; 360: 1320-1328.
3. Perry M., Mann Z., Pietrzak P., et al. Changes in presentation of prostate cancer in a non-screened population over five years // *Eur. Urol.* — 2003; 2 (Suppl. abs 10).
4. Abrahamson P.A. Revolution in the management of hormone-refractory prostate cancer // *Eur. Urol.* — 2003; Suppl. 2 i-2.
5. Stenman U.H. Prostate-specific antigen, clinical use and staging an overview // *Br. J. Urol.* — 1997, 79 (Suppl. 1): 53-60.
6. Klotz T., Mathers M.J., Gerken M. Mittelstandorientierung des PSA-screening? // *Urologe.* — 2010; 49: 1503-1507.
7. Freedland S.J., Partin A.W. Prostate-specific antigen: update 2006 // *Urology.* — 2006; 67: 458-460.
8. Thompson I.M., Ankerst D.P., Chi C. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3,0 ng/ml or lower. // *J.A.M.A.* — 2005; 294: 66-70.
9. Crawford E.D. et al. Efficiency of prostate-specific antigen and digital rectal examination in screening, using 4,0 ng/ml and age-specific reference range as a cutoff for abnormal values // *Prostate.* — 1999; 38(4): 296-302.
10. Babayan R., Ayala A., Bhadkamkar V. et al. The incidence of prostate cancer in the reflex range of 2, 5 – 4,0 ng/ml. // *J. Urol.* — 2000; 163(4): — 386.
11. Schroder F.H., Cruisen-Kolter I., Koning H.J. et al. Prostate cancer detection at low prostate specific antigen // *J. Urol.* — 2000; 163: 806-12.
12. Catalona W.J., Ramos C.G., Carvalhal C.F. et al. PSA cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer // *Urology.* — 2000; 55: 791-5.
13. Клинические Рекомендации Европейской Ассоциации Урологов. — М., 2010
14. Thompson I.M., Pauler D.K., Goodman P.J. et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < 02 =4,0 ng per milliliter. // *N. Engl. J. Med.* — 2004; 350(22): 2239-46.
15. Stamey T.A., Cardwell M., McNeal J.E. The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years? // *J. Urol.* — 2004; 172 (4 pt 1): 1297-1301.
16. Пушкарь Д.Ю. Радикальная простатэктомия. — М: МЕДПресс-информ, 2002.
17. Partin A.W., Catalona W.J., Southwick P.C. Analysis of percent free prostate-specific (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA prostate volume, and age // *Urology.* — 1996; 48 (6 A Suppl.): 55-61
18. Perrotti M., Fair W. Patient evaluation. Surgery of the prostate // *Churchill Givigstone.* — 1998. — p.1-20
19. Oesterling J.E., Jacobsen S.J., Chute C.G. et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men; establishment of agespecific reference ranges // *J.A.M.A.* — 1993; 270: 860-4.
20. Catalona W.J., Carvalhal C.F., Mager D. et al. Potency, continence and complication rates in 1870 consecutive radical retropubic prostatectomies // *J. Urol.* — 1999; 162: 433-38.
21. Benson M.C., Whang I.S., Olsson C.A. et al. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen // *J. Urol.* — 1992; 147: 817-821.
22. Carter H.B. et al. Estimation of prostatic growth using serial prostate-specific antigen measurements in men with and without prostate disease // *Cancer Res.* — 1992; 52(12): 3323-8.
23. Borgermann C., von Dorp F., Breul G. Freherkennung von Prostatakarzinomen // *Urologe.* — 2010, 49: 1351-1353.
24. Wirth M., Froschermaier A., Manseck A. Di Rolle des PSA in der Diagnostik und des Prostatakarzinoms // *Prostatakarzinom Urologische und strahlentherapeutisch Aspekte.* Springer. — 1999. — P. 105-117.
25. D'Amico A.V., Chen M.H., Roehl K.A. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy // *N. Engl. J. Med.* — 2004; 351: 125-135.
26. D'Amico A.V., Renshaw A.A., Sussman B. Pretreatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy // *J.A.M.A.* — 2005, 294: 440-447.
27. Catalona W.J., Southwick P.C., Slawin K.M. et al. Comparison of percent free PSA, PSA density and agespecific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging // *Urology.* — 2000; 56; 255-260.
28. Dubben H.H. Trials of prostate-cancer screening are not worthwhile // *Lancet Oncol.* — 2009; 10: 249-298.
29. Караназанашвили Г.Г., Манагадзе Л.Г. Модель скрининга рака предстательной железы у мужчин с умеренно повышенной концентрацией простатспецифического антигена (4-10 нг/мл в крови) // *Урология.* — 2000. — №6. — С.37-41.
30. Н. Rubben *Uroonkologie.* — Berlin: Springer, 2000.
31. Григорьев М.Э., Степенский А.Б., Лебедев Д.В. Специфические антигены в скрининге и мониторинге больных раком предстательной железы // *Урология.* — 2002. — №2. — С. 50-54.

Николай Богораз — пионер фаллопластики

В плеяде выдающихся ученых Николай Алексеевич Богораз занимает особое место. Его имя еще при жизни стало легендой. Как хирург он является основоположником целого направления в медицине. Несмотря на многочисленные достижения в общей хирургии, его помнят прежде всего как пионера в области генитальной пластики и реконструктивной хирургии. При обзоре литературы по имплантационной хирургии полового члена и фаллопластике постоянно упоминается имя профессора Богораза как первого хирурга, который реконструировал функциональный неофаллос и поместил имплантат в реконструированный половой член. Для этого он использовал реберный хрящ пациента на финальном этапе операции по восстановлению эрекции. Этот способ фаллопластики был им впервые применен в 1936 г., а в 40-е — его уже использовали другие хирурги. Однако знаменит ученый не только своими научными трудами — он проводил уникальные многочасовые операции, не имея обеих ног.

Родился Н.А. Богораз в 1874 г. в Таганроге. Его родителям стоило большого труда дать детям достойное образование, и их усилия оправдались. Все трое сыновей стали выдающимися личностями. Старший сын Владимир прославил фамилию тем, что был известным путешественником и писателем-этнографом, членом-корреспондентом Академии наук. Средний, Сергей, стал врачом. Николай учился настолько успешно, что уже с четвертого класса смог зарабатывать себе на обучение тем, что давал частные уроки отстающим ученикам гимназии. После второго класса он вместе с семьей переехал в Тифлис (ныне Тбилиси), где в 1892 г. окончил гимназию с золотой медалью за особые достижения в учебе.

Высшее образование Богораз получил в Петербургской военно-медицинской академии, которую закончил в 1897 г. с золотой медалью, и ему была присвоена степень лекаря с отличием. В академии в то время работали такие известные ученые, как В.В. Петров, Н.И. Пирогов, Н.Н. Синин, С.П. Боткин, И.М. Сеченов и др. На становление Богораза как хирурга оказали влияние такие педагоги, как В.Н. Субботин, Н.А. Вельяминов и главным образом В.А. Ратимов. В 1897 г. выпускник академии опубликовал свою первую научную работу «Случай 3-недельного прохождения колоса ржи через тело ребенка». Вскоре молодой хирург женился, и у него впоследствии родилось двое детей — Николай и Ольга.

Первый большой опыт в качестве практикующего хирурга Николай Алексеевич получил в



Николай Алексеевич Богораз
(1874-1952)

больнице для железнодорожных рабочих в Ганже на Южном Кавказе. Там он проработал около девяти лет, а затем переехал в Томск, продолжив свою клиническую и научную деятельность под руководством профессора П.И. Тихова. В тот период времени главной сферой его интересов были абдоминальные травмы, частичная ампутация стопы, ортопедический артродез «конской» стопы.

В 1909 г. Н.А. Богораз блестяще защитил докторскую диссертацию. В научных журналах все чаще стали появляться его труды, посвященные различным проблемам хирургии, которые вызвали большой интерес в научных кругах. В этих работах молодой врач показал себя талантливым исследователем, подлинным ученым-новатором, высокоэрудированным специалистом. В 1910 и 1912 гг. он стажировался в хирургических школах Германии, Австрии, Франции и Италии у таких известных хирургов, как Август Бер, Эрих Лексон и др.

Вскоре Н.А. Богораза пригласили работать на кафедру госпитальной хирургии Варшавского университета, и в августе 1913 г. он был избран заведующим кафедрой. В то же самое время ученый опубликовал монографию «Трансплантация верхней брыжеечной вены в нижнюю полую вену при циррозе печени». Это была одна из его первых попыток хирургического лечения портальной гипертензии.

Во время Первой мировой войны, будучи профессором Варшавского университета, вместе с кафедрой Н.А. Богораз был эвакуирован в г. Ростов-на-Дону, где продолжил свою научную деятельность и опубликовал несколько статей по военной хирургии. Так, в 1915 г. увидели свет его

публикации «О сосудистых травмах в настоящей войне» и «Огнестрельные ранения легких на войне». На одной из первых конференций Медицинского научного общества Донского региона он выступил с докладом «О реконструкции поврежденного носа». Это стало началом его разнообразной деятельности в области реконструктивной и пластической хирургии.

В сентябре 1920 г. с Н.А. Богоразом произошло драматическое событие, которое чуть не стало концом его медицинской карьеры. Торопясь в клинику, он вскочил на подножку переполненного трамвая, не удержался и попал под колеса прицепного вагона. Ученый выжил, но ему были ампутированы обе ноги. Уже через две недели после операции он совершал обход больных, передвигаясь на коляске. «Пусть потеряны ноги, — сказал он, — но остались глаза, чтобы наблюдать окружающий мир, явления; остался мозг, чтобы систематизировать эти явления; остались руки, чтобы творить эксперимент и внести еще хотя бы крупицу знания на благо человечества». Месяц спустя на заседании Научно-медицинского общества при Донском университете безногий хирург читает свой доклад «Мысли об ампутации бедра», где подробно излагает свою историю болезни с детальным врачебным анализом всех ощущений. Неожиданно для докладчика выступление превратилось в его чествование. Слушатели встали со своих мест, аплодируя мужеству ученого, сумевшего не только преодолеть свое горе, но и вернуться к работе. Всего через полгода после трагедии он делает первую операцию, стоя на протезах у операционного стола.

В дополнение к многообразной клинической работе Богораз проявлял большой интерес к хирургическим исследованиям и публикациям. Так, на 17-м съезде русских хирургов в 1925 г. он предложил сегментарную остеотомию как операцию для коррекции деформации нижних конечностей, а также сделал попытку улучшить стандарты лечения сосудистых анастомозов с помощью реплантации конечностей и пластики нейрососудистых структур. В том же году он опубликовал «Лекции по клинической хирургии». Год спустя, на 18-м съезде хирургов, ученый сообщил о результатах пересадки щитовидной железы от женщины с базедовой болезнью пациентке, страдавшей от гипофункции щитовидной железы. Позже он лечил 10 пациентов с эндокринной карликовостью, проводят пересадку трупного гипофиза и анастомозируя ветви внутренней сонной артерии к плечевой. Наблюдение за пациентами велось в течение двух лет и свидетельствовало об увеличении у них длины тела, а также о появлении эрекции у мужчин и менструаций у женщин. В 1935 г. Николай Богораз в соавторстве с профессорами Абросовым и Ратимовым опубликовал 3-томное руководство «Специальная хирургия» и работу «Сосудистые травмы при военных повреждениях». В области

абдоминальной хирургии он преуспел в пластической реконструкции пищевода в случаях его рубцовых стриктур. К сожалению, его метод лечения язв желудка с помощью гастрохолестистомии, первоначально предложенный в 1924 г., оказался менее удачным и не нашел практического применения.

В 1936 г. Н.А. Богораз впервые в мире произвел полное восстановление мужского полового органа, используя кожный филатовский стебель и пересадку реберного хряща. Через два года, на 24-м Всесоюзном съезде хирургов, он сообщил о 16 подобных вмешательствах с хорошими отдаленными результатами.

Вершиной ростовского периода жизни профессора Богораз является созданный им первый в истории отечественной и мировой медицины труд «Восстановительная хирургия», который вышел в свет в 1940 г. и принес автору мировую известность. Во вступительном слове книги он писал: «Восстановительная хирургия представляет собой область заманчивую и приносящую огромную и наиболее осязательную пользу человечеству, и потому в высшей степени важно сделать ее доступной каждому врачу, занимающемуся хирургией». Во время Великой Отечественной войны советские хирурги, следуя этому руководству, спасали жизни тысячам солдат и возвращали их в строй.

Во время войны Н.А. Богораз руководил военным госпиталем в Пятигорске. Он с теплотой и вниманием относился к раненым бойцам. Его коллега описал в своих мемуарах такой эпизод. Молодому солдату после тяжелого ранения были ампутированы обе ноги. Очнувшись после операции, он заявил, что не желает жить калекой, и пытался покончить с собой. Узнав о неприятном инциденте, профессор Богораз пришел к больному и попросил оставить его наедине с ним. Каково же было изумление у парня! Слушая врача, он не мог поверить, что тот, целыми днями стоя у операционного стола и оперируя раненых, не имеет обеих ног. Когда после беседы профессор покидал палату, парень пообещал: «Я буду жить...».

Николай Алексеевич Богораз был активным общественным деятелем. Он возглавлял Ростовское областное общество хирургов, был организатором съездов хирургов Северного Кавказа. Его научная и общественная деятельность еще более активизировалась в годы Великой Отечественной войны, когда профессор работал в Ташкенте, а затем и в послевоенные годы, проведенные в Москве. В 1943 г. он возглавил клинику факультетской хирургии Второго Московского медицинского института. Снизив интенсивность своей операционной программы, ученый продолжал проводить консультации и читать лекции. Одновременно он являлся ведущим хирургом Главного военного госпиталя Вооруженных Сил СССР.

По сценарию Веры Пановой был снят художественный фильм о безногом хирурге «И снова утро», прототипом главного героя которого стал Н.А. Богораз. Его имя было так широко известно, что на многих письмах, которые он получал, вместо адреса люди писали: «Москва. Безногому хирургу».

Одним из важных изданий на закате карьеры ученого был неопубликованный до 1948 г. 2-томный труд «Реконструктивная хирургия». В нем отражен многолетний опыт талантливого исследователя во всех аспектах реконструктивной и пластической хирургии. Около 100 страниц этой работы посвящены проблемам реконструкции мочевыводящего тракта, включая хирургию почки, уретры и мочевого пузыря. В нее были включены разные методы уретропластики, а также методы лечения крипторхизма, который, по мнению Богораза, лучше начинать лечить с 5 лет. Для терапии женщин с врожденной аплазией влагалища он сам предпочитал метод Болдвина и проводил эту операцию в собственной модификации.

Смерть жены (1947) и слабое здоровье заставили Н.А. Богораза отказаться от клинической работы. Через две недели после его ухода на пенсию у него случился инфаркт миокарда, а 15 июля 1952 г. в возрасте 79 лет он умер от повторного инфаркта.

В 1950 г. за разработку методов сшивания сосудов, пересадки и восстановления органов ему была присуждена Государственная премия СССР.

Реконструктивная операция пениса во врачебной практике Богораза

Уже в 1910 г. Николай Алексеевич опубликовал статью с описанием клинического случая 3-летнего ребенка с тяжелым рубцовым поражением передней части тела, включая генитальную область, после ожоговой травмы за год до этого. Пенис был спаян с кожей передней брюшной стенки, и мочеиспускание было возможно только по поверхности живота. Хирургическое лечение состояло из резекции рубцово-измененных тканей. Дефект полового члена был закрыт лоскутом здоровой кожи из нижней части живота.

В ноябре 1936 г. на собрании хирургического общества регионов Азова и Черного моря ученый сообщил о впервые проведенной фаллопластике с использованием хряща. В этом же году он поместил статью с описанием этого клинического случая в русском и немецком специализированных журналах. Более ранних сообщений о фаллопластике, а также об имплантационной хирургии пениса в медицинской литературе не было зафиксировано. Первый случай, представленный в 1936 г., касался 23-летнего пациента. Его жена, пребывая в состоянии аффекта, вызванного ревностью, отрезала пенис у корня под *mons pubis* бритвой в то время, пока мужчина спал. На первом этапе оперативного лечения профессор



Профессор Н.А. Богораз в Главном военном госпитале.
Москва, 1944 г.

сформировал двусторонние трубчатые лоскуты на ножках из кожи живота, руководствуясь общим принципом, введенным в пластическую хирургию за 10 лет до этого В.П. Филатовым. Первоначально он планировал объединить эти два лоскута на более поздних этапах лечения, чтобы образовать один неофаллос. Однако затем он отказался от этой идеи и использовал только левый трансплантат, так как формируемый орган оказался бы слишком объемным. На втором этапе хирургического лечения он использовал сегмент реберного хряща длиной 8 см. После 2-недельного натяжения, необходимого для стимуляции образования новых капилляров в верхнем конце левого лоскута, он был пересажен к месту оставшегося корня полового члена пациента. Мягкие ткани в этой области были иссечены вокруг хряща таким образом, чтобы хрящ выступал на 2 см. Остаточные кавернозные тела в корне пениса разделили и внедрили в лоскут. Был произведен разрез глубиной 2 см внутрь этой части полового члена, конец хряща в лоскуте был продвинут в эту часть и окончательно зафиксирован там с помощью двух кисетных швов кетгутом, один поверх другого. Другая ножка трубчатого трансплантата была отрезана, и кожа закрыта у кончика неофаллоса. Часть уретры была реконструирована путем трубчатого лоскута мошонки. Описывая дальнейшие события, Н.А. Богораз отмечал: «В послеоперационном периоде пациент сообщал, что вновь образованный пенис становится натянутым при набухании кавернозных тел во время полового возбуждения и образует однородное твердое тело... За прошедшие месяцы у пациента были половые акты, и он мог эякулировать несколько раз за ночь. Он в настоящее время женат, и его жена находится на 5-м месяце беременности. Его ощущения во время полового акта не отличаются от тех, что

были до потери пениса. Его жена сообщала, что она полностью удовлетворена сексом».

Дальнейшее наблюдение за первыми случаями фаллопластики Н.А. Богораз изложил в статье, которую написал в 1939 г. В ней он представил данные о 16 пациентах (с частичной или полной потерей пениса после травмы, гангрены и рака, а также о мужчинах с микропенисом вследствие тяжелой гипоспадии, эписпадии и экстрофии мочевого пузыря), которых он оперировал и наблюдал в период до 1939 г. Десятеро из этих 16 пациентов, подвергшихся фаллопластике, были прооперированы без реконструкции уретры. Трем мужчинам была выполнена уретропластика, и еще в двух случаях были продемонстрированы успешные исходы ранней реконструкции. Ученый отмечал, что реконструкцию уретры легче было проводить тем пациентам, у которых сохранялась мошонка. В других случаях использовали кожу бедра или нижней части живота. Было предложено формировать неофаллос длиной максимум 12 см. У всех пациентов, кроме одного, производили имплантацию реберного хряща для облегчения эрекции. Хрящ, используемый для имплантации, был до 8 см в длину и 1-1,5 см в диаметре. Использование 12-го ребра вместо хряща у двух пациентов привело к послеоперационному остеомиелиту кости. Именно по этой причине такую модификацию перестали использовать. Богораз подчеркивал, что имплантат хряща лучше внедрять на последнем этапе реконструкции, когда неофаллос хорошо заживлен. В конечном счете он установил, что для реконструкции пениса без уретры требуется по меньшей мере 4 мес для возвращения чувствительности кожи. Последний период наблюдения описан в книге «Реконструктивная хирургия» (1948). К тому времени им было прооперировано 30 мужчин. Уретра была успешно реконструирована в шести случаях. Все пациенты смогли проводить половой акт, и четверо из них стали отцами. К тому же не наблюдалось какого-либо разрушения имплантата хряща. Чувствительность кожи определялась через 3-4 мес после операции и полностью восстанавливалась в течение одного-двух лет.

Н.А. Богораз также проводил имплантацию реберного хряща между кавернозными телами

у девяти пациентов, у которых была выявлена только эректильная дисфункция без какого-либо повреждения или мальформации пениса. В течение последующих 12 лет после его первого сообщения несколько советских хирургов проводили такие же операции фаллопластики. Так, Волошин прооперировал 17 пациентов, которым требовалась пластическая хирургия пениса после огнестрельных ранений во время Второй мировой войны. У четырех из них была полная потеря пениса, и им были проведены операции по методу Богораз. В противоположность предположениям великого ученого, А.П. Фрумкин предпочитал имплантацию хряща на ранней стадии реконструкции.

Во время Второй мировой войны медицинская информация из СССР в западные средства массовой информации не попадала. Только лишь в 1943 г. два члена британско-американско-канадской хирургической миссии в Советском Союзе написали о работах профессора А.П. Фрумкина. Группа хирургов посетила его в Боткинской больнице и обследовала некоторых из его пациентов после фаллопластики. Анатолий Павлович проработал в этой больнице тридцать шесть лет. Он называл ее «теоретической и практической академией для многих поколений врачей». Труд А.П. Фрумкина был опубликован в американском обзоре советской медицины в 1944 г. При этом было отдано должное заслугам Н.А. Богораз — процитированы выдержки из его статей, опубликованных в немецких журналах от 1936 г. Вскоре после этого его метод стали использовать такие западные хирурги, как Н. Gillies из Великобритании, Н. Henninger из Вены, а также R.T. Bergmann из Лос-Анджелеса (США). Позднее Peter L. Scardino провел операции по имплантации акриловых протезов полового члена для лечения эректильных расстройств.

Труды Николая Алексеевича Богораз и сегодня помогают решать важнейшие практические задачи современной хирургии. Идеи его продолжают жить в работах новых поколений хирургов, которые вносят свою лепту в историю медицинской теории и практики.

Подготовил Анатолий Ждан

КНИЖНАЯ ПОЛКА

Клиническая андрология

В.Б. Шилла, Ф. Комхаира, Т. Харгрива. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 800 с.

Руководство посвящено аспектам диагностики и лечения мужского бесплодия, нарушениям половой функции, инфекциям, передающимся половым путем, нарушениям обмена андрогенов, вопросам старения, доброкачественным и злокачественным новообразованиям половых органов. Кроме того, в издание включены главы, в которых представлены основы фитотерапии, эстетической дерматологии и медицинской косметологии, так как в действительности многие мужчины нуждаются в подобном лечении. Книга написана специально для практикующих врачей и позволяет получить быстрый доступ к результатам последних исследований и решениям дискуссионных вопросов клинической практики; предназначена для урологов, андрологов и врачей других специальностей.

**Радикальная простатэктомия**

Под ред. Р. Кирби, Ф. Монторси, П. Гонтеро, Дж. А. Смита, Д.Ю. Пушкаря. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 280 с.

В книге изложены современные представления об оперативных вмешательствах при раке простаты, о послеоперационных осложнениях и методах борьбы с ними. Также описан опыт нескольких крупных медицинских центров по переходу от открытой простатэктомии к роботизированной. Большое внимание уделяется таким осложнениям, как эректильная дисфункция и недержание мочи, а также их лечению. Издание представляет интерес не только

для специалистов, занимающихся лечением рака простаты, но для врачей других специальностей, студентов медицинских вузов, а также ординаторов и интернов, проходящих специализацию по оперативной урологии.

**Простатит**

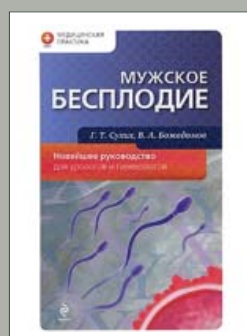
Кульчаева Е.В., Неймарк А.И. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 256 с. (серия «Библиотека врача-специалиста»).

Простатит является распространенным заболеванием и занимает третье место среди причин обращений к урологам. Тем не менее до сих пор не существует четкой и однозначной концепции его этиологии и патогенеза, а соответственно и обоснованной стратегии лечения. В данном руководстве даны систематизированные научные данные по эпидемиологии и этиологии хронического простатита, его патогенезу, представлен алгоритм обследования и лечения больных хроническим простатитом, в т.ч. в сочетании с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

**Мужское бесплодие**

Сухих Г.Т. – М.: Эксмо, 2009. – 240 с.

В настоящем издании представлена необходимая и актуальная информация о мужском бесплодии. Руководство содержит фундаментальные сведения о регуляции репродуктивной функции



мужчин и причинах ее нарушения, программы лечения для бездетных пар с мужским фактором бесплодия. На современном уровне освещены классификация мужского бесплодия, методы клинической, лабораторной, инструментальной диагностики, влияние образа жизни, различных внешних факторов, врожденных и приобретенных заболеваний, а также показания для консервативного оперативного лечения и методы вспомогательных репродуктивных технологий. Книга рекомендована в качестве учебного пособия для системы послевузовского профессионального образования врачей по специальностям «Урология», «Акушерство и гинекология».



АНКЕТА*

Уважаемые коллеги!

Редакция Издательского дома «Здоровье Украины. Медицинские журналы» проводит анкетирование, чтобы узнать ваше мнение по поводу материалов, опубликованных в нашем новом издании «Медицинские аспекты здоровья мужчины». Ваши ответы очень важны, поскольку мы хотим сделать журнал более интересным, информативным и полезным для вас.

1. Какие разделы журнала вызывают у вас интерес?

- | | |
|--|---|
| ☐ Урология | ☐ Гастроэнтерология |
| ☐ Сексопатология и андрология | ☐ Эндокринология |
| ☐ Дерматология и венерология | ☐ Неврология |
| ☐ Кардиология | ☐ Психиатрия и наркология |
| ☐ Репродуктология | ☐ Неотложные состояния |
| ☐ Проктология | ☐ Ортопедия, травматология |
| ☐ Онкология | ☐ и спортивная медицина |
| ☐ Терапия | |

2. Будет ли для вас полезной следующая информация?

- ☐ Патология сердечно-сосудистой системы и ее особенности у мужчин
- ☐ Влияние эндокринологических нарушений и заболеваний эндокринной системы на репродуктивную функцию мужчин
- ☐ Особенности протекания заболеваний нервной системы у мужчин
- ☐ Функциональные изменения в организме, характерные для пациентов пожилого возраста
- ☐ Другие патологии у мужчин

3. Какие темы, по вашему мнению, следует освещать в следующих номерах?

.....

4. Не желаете ли вы написать собственную статью? Если да, то на какую тему будет ваша публикация?

.....

5. Оцените по 5-балльной шкале наполнение журнала:

- | | |
|--|--|
| ☐ Необходимость в повседневной работе | ☐ Форма подачи материалов |
| ☐ Информативность | ☐ Дизайн |
| ☐ Ваш комментарий | |

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Здоровье Украины. Медицинские журналы». Также даю согласие на их использование для получения от компании (связанных с ней лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на помещение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Журнал в подарок!

Заполненная вами анкета гарантирует получение следующего номера журнала.

Для этого укажите данные, необходимые для получения журнала по почте:

Ф.И.О.

Специальность

Место работы (название медицинского учреждения и отделения)

Индекс Город (село) Район Область

Улица Дом Корпус Квартира

тел.: раб. дом. моб.

e-mail

