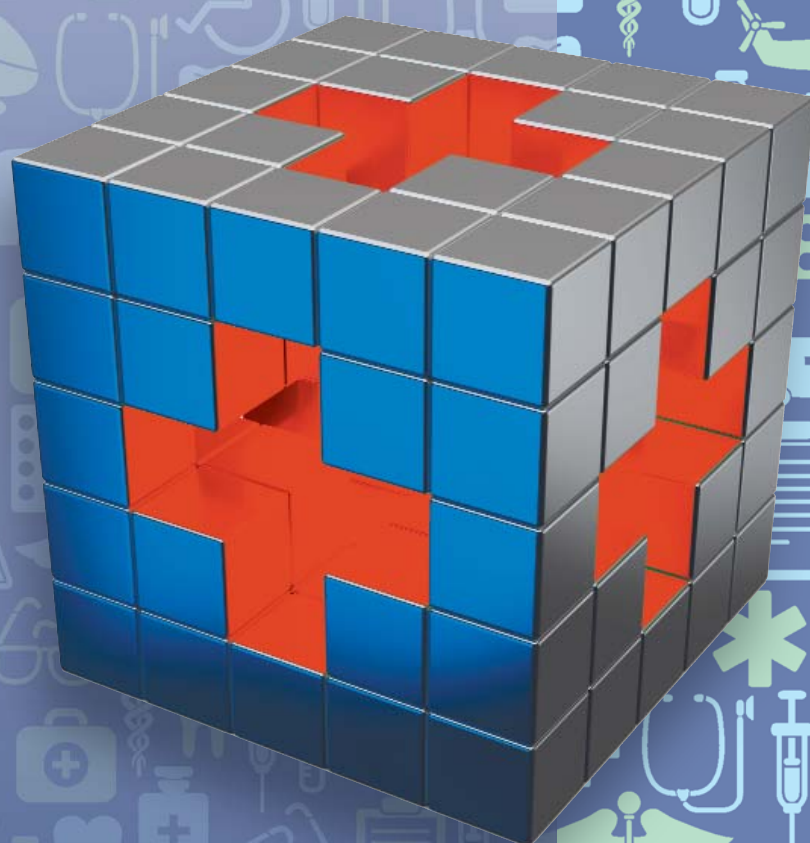


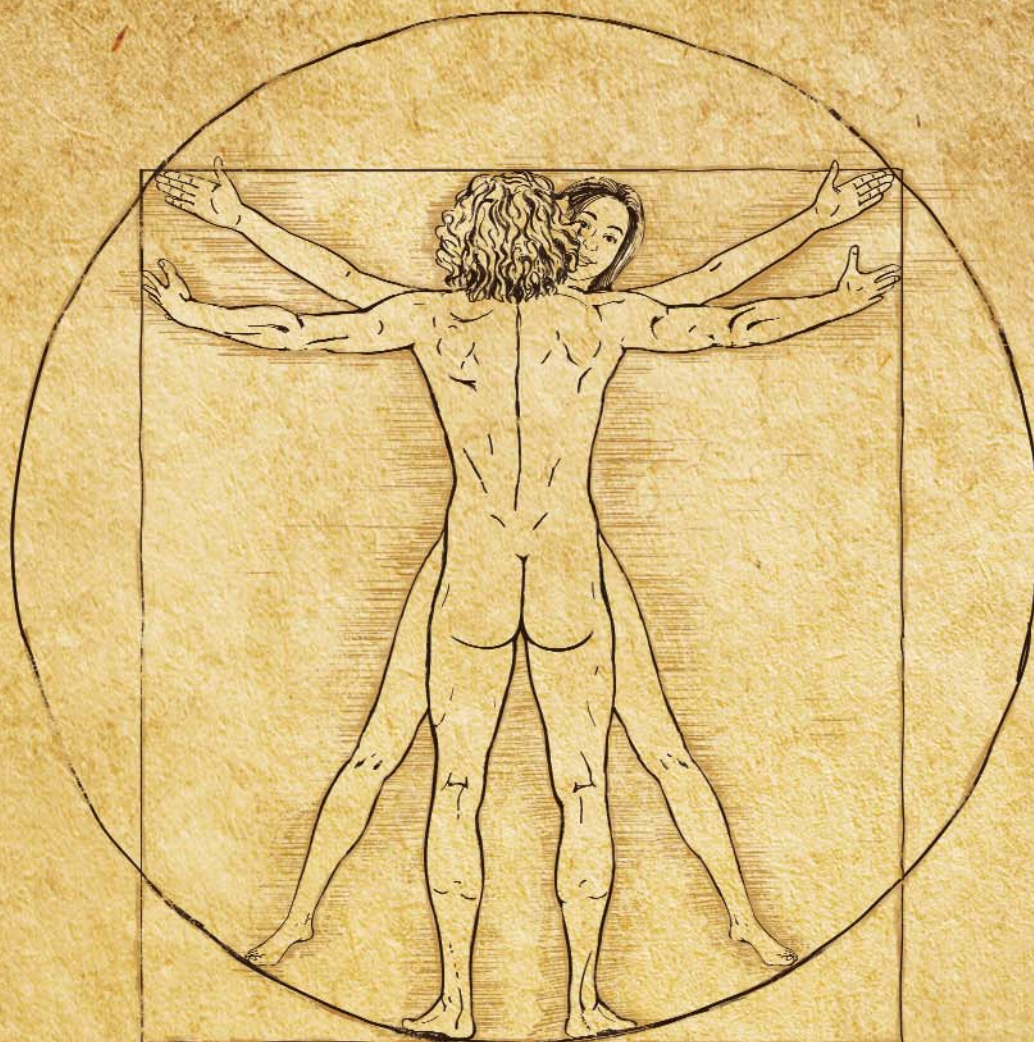


МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ

№ 26, 2015



Роль КЛИНИКА / ХИРУРГИЯ / УРОЛОГИЯ



МУЖСКАЯ СИЛА ЭРЕКСЕЗИЛА®

Краткая инструкция по применению препарата Эрексезил® (силденафил).

Торговое название препарата: Эрексезил®. Международное непатентованное название: силденафил. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. Состав на 1 таблетку: действующее вещество: силденафил цитрат 35,12/70,24/140,48 мг (соответствует силденафилу 25/50/100мг). Фармакотерапевтическая группа: средство лечения эректильной дисфункции - ФДЭ 5-ингибитор. Показания к применению: Лечение нарушений эрекции, характеризующихся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта. Силденафил эффективен только при сексуальной стимуляции. Противопоказания: Повышенная чувствительность к силденафилу или любому другому компоненту препарата. Применение у пациентов, получающих постоянно или с перерывами донаторы оксида азота, органические нитраты или нитриты в любых формах, поскольку силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов. Совместное применение с другими лекарственными средствами (ЛС) для лечения нарушений эрекции. Безопасность и эффективность силденафила в подобных комбинациях не изучалась, поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется. Препарат не предназначен для применения по зарегистрированному показанию у детей до 18 лет. Препарат не предназначен для применения по зарегистрированному показанию у женщин. С осторожностью: ограничениями к применению являются: повышенная склонность к кровотечениям, обострения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, перенесенные за последние 6 мес инфаркт миокарда, инсульт или угрожающие жизни аритмии. Побочное действие: головная боль, вазодилатация, головокружение, нарушение зрения, диспепсия. Способ применения и дозы: Препарат следует принимать внутрь. Рекомендуемая доза для большинства взрослых пациентов составляет 50 мг примерно за 1 час до сексуальной активности. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг или снижена до 25 мг. Максимальная рекомендуемая доза составляет 100 мг. Максимальная рекомендуемая кратность применения — 1 раз в сутки.

Рег. номер: ЛП-002461.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

ЗАО «Фармацевтический завод «ЭГИС» (Венгрия).
Представительство в России: г. Москва, 121108, ул. Ивана Франко, 8.
Тел: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

РМЖ

№ 26, 2015
105066, г. Москва,
Спартаковская ул., д. 16, стр. 1
Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55
Электронная почта:
postmaster@doctormedia.ru
WWW адрес: <http://www.rmj.ru>
для корреспонденции:
п/о 105064, а/я 399

директор

К.Н. Понкратова

директор по развитию

Е.В. Семенова

редакционная коллегия

и.о. главного редактора

Ж.Г. Оганезова

редакторы-корректоры

Н.А. Виленкина

Т.В. Дека

медицинские редакторы

Е.В. Каннер

А.С. Симбирцева

научные обозреватели

Проф. А.С. Аметов

Проф. А.А. Баранов

Проф. Л.И. Дворецкий

Проф. Е.А. Егоров

Проф. В.Т. Ивашкин

Проф. А.Д. Каприн

Проф. Ю.А. Карпов

Проф. В.Н. Краснов

Проф. В.А. Куташов

Проф. А.Д. Макацария

Проф. Е.Л. Насонов

Проф. М.А. Пирадов

Проф. В.М. Свистушкин

Проф. В.Ю. Сельчук

Проф. В.Н. Серов

Проф. В.В. Цурко

Проф. А.Г. Чучалин

Проф. Н.Н. Яхно

коммерческий директор

А.М. Шутая

директор по рекламе

Е.Л. Соснина

отдел рекламы

С.А. Борткевича

Ю.В. Будыльников

дизайн

Ю.В. Перевиспа

В.П. Смирнов

Е.В. Тестова

отдел распространения

М.В. Казаков

П.А. Пучкова

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО ПО «Периодика»

Адрес: 105005, Москва, Гарднеровский пер., д. 3, стр. 4

Тираж 75000 экз. Заказ № 20737

Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-53569 выдано Федеральной службой по надзору
в сфере связи и массовых коммуникаций

За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов
без письменного разрешения редакции не допускается

Бесплатно для медицинских учреждений с условием
обязательного ознакомления с размещенной рекламой

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования
(РИНЦ)

▲ — на правах рекламы

Содержание:

Ро/у КЛИНИКА

КАРДИОЛОГИЯ

Спорные вопросы ведения пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (обзор рекомендаций Европейского кардиологического общества 2015 г.)

В.В. Кашталап, О.Л. Барбараш

1524

ГЕПАТОЛОГИЯ

Неалкогольная жировая болезнь печени

К.А. Шемеровский

1528

НЕВРОЛОГИЯ

Боль в спине: алгоритм диагностики и тактика в терапии

А.П. Рачин, Ю.Э. Азимова, М.Б. Нувахова,
М.Б. Выговская, А.А. Воробаев

1532

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Социальная и экономическая значимость избыточной массы тела и ожирения в Российской Федерации. Основные подходы к лечению ожирения

В.С. Крысанова, М.В. Журавлева, С.Ю. Сереброва

1534

Современные подходы к лечению диабетической полинейропатии

А.Р. Умерова, И.П. Дорфман, Е.А. Орлова

1538

ХИРУРГИЯ

Карбапенемы (дорипенем) в терапии интраабдоминальных инфекций

С.А. Шляпников, Н.Р. Насер, Л.Н. Попенко

1543

Лечение пролежней у малоподвижных пациентов

Н.Е. Ахтямова

1549

Возможности малоинвазивных хирургических методов лечения при 4-й стадии геморроя

А.Ю. Титов, М.В. Абрицова

1553

УРОЛОГИЯ

Подходы к терапии мужского бесплодия после оперативного лечения варикоцеле

М.Е. Чалый, О.А. Усачева, А.О. Краснов

1557

Полипотентная эффективность тадалафила в терапии урологических дисфункций у мужчин

С.И. Гамидов, Р.И. Овчинников, А.Ю. Попова

1561

Медикаментозно-индуцированный остеопороз – темная сторона андроген-депривационной терапии распространенного рака предстательной железы

С.Ю. Калинин, И.А. Тюзиков

1568

Современные возможности медикаментозной терапии больных с эректильной дисфункцией

А.С. Попко, К.Л. Локшин

1574

Новые перспективы в профилактике рака предстательной железы

Е.И. Карпов

1576

Спорные вопросы ведения пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (обзор рекомендаций Европейского кардиологического общества 2015 г.)

д.м.н. В.В. Кашталап^{1,2}, профессор О.Л. Барбараш^{1,2}

¹ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

²ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России

Для цитирования. Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Спорные вопросы ведения пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (обзор рекомендаций Европейского кардиологического общества 2015 г.) // РМЖ. 2015. № 26. С. 1524–1527.

В настоящее время проблема выбора оптимального способа ведения пациента с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ (ОКСбпST) не теряет своей актуальности для практического врача. Известно, что больные с клиническими и электрокардиографическими признаками ОКСбпST – довольно разнообразная когорта пациентов. Она может включать пациентов с клиническими проявлениями острого коронарного синдрома (ОКС) без изменений на ЭКГ и реакции кардиоспецифических маркеров (нестабильная стенокардия) и больных с инфарктом миокарда (ИМ) без стойкого подъема сегмента ST по ЭКГ. Зачастую с подозрением на ОКСбпST в специализированные стационары поступают пациенты без заболеваний сердечно-сосудистой системы (с обострением остеопороза, патологией желудочно-кишечного тракта, пневмонией).

Можно предполагать, что пациенты с ОКСбпST – более благоприятная по течению острого коронарного события группа пациентов, по сравнению с больными с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСпST). Однако это не так: госпитальная летальность при ОКСпST может в 2–3 раза превышать таковую у больных с ОКСбпST, однако в отдаленном (годовом) периоде наблюдения частота развития повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКСбпST, не подвергшихся госпитальной реваскуляризации, превышает таковую у больных с ОКСпST [1].

Следует сказать, что у практических врачей оптимальная лечебная тактика в отношении пациентов с ОКСпST не вызывает сомнений и вполне оправдала себя – это максимально полная и ранняя реперфузия миокарда любым доступным способом (хирургическим или медикаментозным) в ближайшие часы от начала развития заболевания.

Тактика в отношении реваскуляризации у пациентов с ОКСбпST индивидуальна и зависит от объективизации факторов риска развития неблагоприятного течения ОКС у конкретного больного. Основная проблема ведения пациентов с ОКСбпST заключается в правильной оценке практическим врачом индивидуального риска и, исходя из этой оценки, определении времени применения инвазивной стратегии (экстренно при поступлении; до 24 ч от начала заболевания (ранняя инвазивная стратегия); до 72 ч от начала заболевания (поздняя инвазивная стратегия) либо выбора консервативной тактики ведения пациента с ОКСпST.

В связи с имеющимися объективными трудностями практикующих врачей в отношении выбора оптимальной тактики лечения пациентов с ОКСбпST и были приняты в августе 2015 г. в Лондоне на очередном Европейском конгрессе кардиологов обновленные рекомендации Европейского кардиологического общества по ведению пациентов с ОКСбпST.

Клинические проявления ОКСбпST могут заключаться в продолжительной (>20 мин) ангинозной боли в покое; впервые возникшей стенокардии напряжения II или III функционального класса (ФК) по канадской классификации; прогрессировании проявлений ранее стабильной стенокардии до III–IV ФК; постинфарктной стенокардии.

У пожилых больных, женщин, пациентов с сахарным диабетом (СД), почечной недостаточностью и деменцией часто встречаются атипичные клинические формы ОКСбпST: абдоминальная, астматическая, периферическая [2], что требует повышенного внимания к этим категориям пациентов.

При любом подозрении на наличие у пациента ОКС диагностическим исследованием первой линии является запись 12-канальной ЭКГ в покое в течение 10 мин от начала первого контакта пациента с врачом. У 1/3 пациентов с ОКСбпST могут отсутствовать ишемические изменения на ЭКГ, что не отвергает диагноза острого коронарного события. У остальных больных на ЭКГ могут выявляться изменения сегмента ST: депрессия, транзиторная (до 20 мин) элевация, изменения зубца Т в виде его инверсии. Если у пациента на фоне сохраняющегося ишемического дискомфорта выявлена неизменная ЭКГ, то полезной в этом случае является запись дополнительных отведений: V7–V9 и правых грудных (V3R–V4R). В любом случае только отсутствие на ЭКГ стойкой элевации сегмента ST относит пациента к категории больных с ОКСбпST. В случае сохранения клинических проявлений ишемии миокарда на фоне лечения необходимы серийная запись ЭКГ в динамике наблюдения за пациентом и сравнение с предыдущими результатами.

В европейских рекомендациях 2015 г. особо подчеркивается, что определение биомаркеров некроза миокарда является абсолютно обязательным для всех пациентов с ОКСбпST, поскольку результаты исследований могут определять дальнейшую тактику ведения пациента. Да и сам диагноз ИМ, согласно последнему универсальному определению этого заболевания, в обязатель-

ном порядке должен подтверждаться позитивными результатами определения биомаркеров некроза миокарда количественным способом [3]. Хорошо зарекомендовали себя такие биомаркеры повреждения миокарда, как МВ-фракция креатинкиназы, общая фракция креатинкиназы, миоглобин. Однако в настоящее время лидером по кардиоспецифичности является тропонин (типы Т или I), именно его предпочтительно и предлагают определять авторы рекомендаций у пациентов с ОКСбпST. Его существенным недостатком для практического использования является относительно позднее нарастание концентрации в крови (через 6–12 ч после начала ИМ), однако при использовании высокочувствительного теста на тропонин (вчТ) его чувствительность в отношении ишемического повреждения и некроза появляется уже в первый час от начала ОКС. Тем не менее высокие значения тропонина могут встречаться не только при ИМ, но и при миокардитах, сепсисе, шоке любой этиологии, жизнеугрожающих нарушениях ритма, диссекции аорты и тромбозах легочной артерии. С осторожностью позитивные положительные результаты теста на тропонин нужно трактовать у пациентов с ишемической болезнью сердца и тяжелыми нарушениями почечной функции, поскольку они могут быть обусловлены снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [4].

В качестве альтернативы тропонину при невозможности его определения авторы европейских рекомендаций 2015 г. предлагают использование МВ-фракции креатинкиназы и копептина. Копептин – это С-терминальная часть прогормона вазопрессина, который может количественно отражать тяжесть эндогенного стресса при различных неотложных состояниях, включая ИМ.

В европейских рекомендациях 2015 г. описаны диагностические алгоритмы, позволяющие на основании оценки клинических, электрокардиографических и лабораторных данных (серийное определение вчТ) в очень короткие сроки (в течение 1 или 3 ч от поступления пациента в стационар) подтвердить или опровергнуть наличие некроза миокарда и уточнить дальнейшую тактику ведения пациента с ОКСбпST либо начать поиск другой причины боли в груди. Таких алгоритмов предлагается 2: 1-часовой (0h/1h) и 3-часовой (0h/3h), которые имеют равную значимость для практического использования. В первом алгоритме предлагается серийная оценка вчТ (Т или I) при поступлении пациента в палату интенсивного наблюдения и через 1 ч интенсивного лечения. Определение исходных концентраций вчТ и динамическая оценка их через 1 ч позволяют разделить пациентов на группу с определенным ОКСбпST, группу последующего наблюдения и группу пациентов с вероятной некардиальными причинами болевого синдрома в грудной клетке. Такой алгоритм позволяет достаточно быстро стратифицировать пациентов в отношении риска осложнений острого периода ОКС и применять более раннюю инвазивную тактику ведения этих больных. Единственным недостатком этого алгоритма является четкая привязка к параметрам теста конкретного производителя тест-системы, которые указаны в рекомендациях (Elecsys, Architect, Dimension Vista). Именно для тест-систем этих производителей описаны пограничные значения вчТ, служащие для стратификации пациентов в зависимости от вероятности ишемической природы боли в грудной клетке.

Алгоритм 0h/3h более доступен для практического использования. Он также подразумевает оценку вчТ у пациента с болевым синдромом в грудной клетке и без критериев ОКСбпST на ЭКГ при поступлении в стационар.

Если значения вчТ ниже верхней границы нормы, то необходимо оценить продолжительность болевого синдрома в грудной клетке. Если продолжительность такового у пациента составляет более 6 ч, то повторная оценка вчТ не проводится. Пациенту необходимо провести обезболивание, оценить вероятность неблагоприятных событий по шкале GRACE, назначить нагрузочные пробы перед выпиской и провести дифференциальную диагностику в отношении других причин болевого синдрома в грудной клетке. Если болевой синдром продолжался менее 6 ч от поступления пациента в стационар, то через 3 ч нахождения пациента в палате интенсивного наблюдения необходимо повторно определить значения вчТ. При выявленной разнице 2-х значений вчТ выше верхней границы нормы пациент рассматривается как кандидат для инвазивного лечения. При выявлении отсутствия различий между 2 значениями вчТ пациент стратифицируется в группу наблюдения с оценкой риска по шкале GRACE и проведением нагрузочных проб перед выпиской. Если у больного по признакам ОКСбпST при поступлении в стационар определяются значения вчТ выше верхней границы нормы, то действовать необходимо следующим образом: пациента с аномально высокими концентрациями вчТ (в несколько раз превышающими верхнюю границу нормы) незамедлительно определяют в качестве кандидата для инвазивного лечения. В ситуации, когда значения вчТ несколько превышают уровень верхней границы нормы, допустимо повторное исследование через 3 ч с определением разницы 2-х значений. Если таковая превышает верхнюю границу нормы, пациент рассматривается в качестве кандидата для проведения коронарографии, если не превышает, то больному показаны дообследование в общей палате и ранняя выписка после проведения нагрузочных проб. Вышеприведенные алгоритмы ускоренной оценки риска пациента с подозрением на ОКС и дифференциальной диагностики рекомендованы только в случае доступности вчТ для рутинного клинического использования.

Вышеприведенные подходы не совсем привычны для практикующих врачей нашей страны. Основной целью их внедрения, по мнению европейских кардиологов, является возможность быстрой стратификации больных с подозрением на ОКС в зависимости от выявленного риска неблагоприятного исхода для определения показаний к инвазивной тактике ведения пациента, либо для раннего перевода на амбулаторный этап дообследования после проведения нагрузочных проб. Рекомендации Европейского кардиологического общества по ведению больных с ОКСбпST 2015 г. вполне позволяют реализовать такой подход.

В качестве дополнительных методов исследования у пациентов с ОКСбпST для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями могут быть выполнены: эхокардиография в покое и стресс-тест, магнитно-резонансная томография сердца с перфузией, мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий. Эхокардиография рекомендована для оценки регионарной и глобальной сократительной функции левого желудочка у пациента с ОКСбпST, а также для дифференциальной диагностики боли в грудной клетке. Мультиспиральная компьютерная коронарная ангиография может быть обсуждена в качестве диагностического теста (вместо инвазивной коронарографии) у пациентов с низким или промежуточным риском, когда данные ЭКГ и биомаркеров не информативны.

Несмотря на предлагаемые алгоритмы быстрой стратификации пациентов с ОКСбпST при поступлении,

авторы европейских рекомендаций не отрицают необходимости индивидуальной оценки риска развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события в краткосрочный период наблюдения. Для этого предлагается использовать известную практическим врачам в России шкалу GRACE, ее усовершенствованный аналог GRACE 2.0 [5] или шкалу TIMI [6], которая, как признают авторы рекомендаций, все же уступает шкалам GRACE. Шкала GRACE позволяет достаточно объективно проводить стратификацию риска пациента как при поступлении, так и при выписке. Использование усовершенствованного риск-калькулятора GRACE 2.0 позволяет прогнозировать госпитальную летальность и смертность больных после ОКСбпСТ через 6, 12 и 36 мес. [7]. В шкале GRACE 2.0 используются данные о возрасте пациента, значение систолического артериального давления, частота сокращения сердца, концентрация креатинина сыворотки, класс острой сердечной недостаточности (CH) по Killip при поступлении, данные об остановке сердца при поступлении, факт повышения кардиоспецифических маркеров при поступлении и отклонения сегмента ST. Если нет данных о классе CH и значениях сывороточного креатинина, модифицированная шкала GRACE 2.0 позволяет оценить риск на основании дополнительных анамнестических данных о наличии хронической болезни почек и использовании диуретиков.

Эпизоды больших кровотечений, даже при их адекватной коррекции с помощью гемотрансфузии, значимо повышают риск смертельных исходов у пациентов с ОКСбпСТ [8]. С учетом активного использования в лечении больных с ОКС эндоваскулярных вмешательств и препаратов, влияющих на свертываемость крови (комбинаций дезагрегантов и антикоагулянтов), авторы европейских рекомендаций обращают внимание на необходимость оценки риска развития кровотечений у пациентов с инвазивной тактикой ведения. Предпочтительной для практического использования представляется шкала оценки риска кровотечений у пациентов с ОКСбпСТ CRUSADE [9].

Всем пациентам с ОКСбпСТ до проведения первичной риск-стратификации необходим постоянный мониторинг ЭКГ в течение 24 ч либо до проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Нахождение пациента с предварительным диагнозом ОКСбпСТ в палате без возможности проведения мониторинга ЭКГ недопустимо. Мониторинг ЭКГ у пациентов с ОКСбпСТ более 24 ч может применяться при высоком риске аритмических осложнений.

Медикаментозное лечение пациентов с ОКСбпСТ в новых рекомендациях не претерпело существенных изменений. Бета-адреноблокаторы назначаются максимально рано при симптомах ишемии у пациентов без противопоказаний (острая СН III–IV классов по Killip). У пациентов с вазоспастической стенокардией бета-адреноблокаторы следует исключить из лечения, заменив их антагонистами кальция и нитроглицерином. Нитроглицерин в/в рекомендован при сохранении ишемического дискомфорта, неконтролируемой гипертонии и застойных явлениях в легких.

В качестве дезагрегантов в лечении пациентов с ОКСбпСТ применяется ряд известных препаратов: ацетилсалициловую кислоту (АСК), клопидогрел, тикагрелор, прасугрел. В рекомендациях указан и новый препарат с антиагрегантным действием с в/в путем введения – кангрелор.

АСК при первичном осмотре пациента с подозрением на ОКС назначается врачом в нагрузочной дозе 150–300 мг в «непокрытой» форме, затем пациент полу-

чает АСК неопределенно долго в дозировке 75–100 мг 1 р./сут в «защищенной» форме.

Назначение ингибиторов P_2Y_{12} -рецепторов тромбоцитов в дополнение к АСК рекомендуется в течение 12 мес., если у пациента нет противопоказаний, таких как высокий риск развития кровотечений.

Тикагрелор в нагрузочной дозировке 180 мг и поддерживающей – 90 мг 2 р./сут рекомендуется к назначению при отсутствии противопоказаний (внутричерепное кровоизлияние в анамнезе или продолжающееся кровоизлияние) у всех пациентов с ОКСбпСТ среднего и высокого риска (с повышенным уровнем тропонина) вне зависимости от выбранной первоначально тактики ведения, включая больных, которым ранее назначался клопидогрел в нагрузочной дозе. Лечение клопидогрелом следует прекратить, если имеется возможность назначения тикагрелора. Большая эффективность тикагрелора в отношении профилактики повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов в течение 12 мес. после ОКСбпСТ по сравнению с клопидогрелом была показана в исследовании PLATO [1].

- Прасугрел (в России нет в свободной продаже) в нагрузочной дозе 60 мг и поддерживающей дозировке 10 мг ежедневно назначается пациентам с запланированной инвазивной тактикой ведения в отсутствие противопоказаний.

- Клопидогрел в нагрузочной дозировке 300 или 600 мг и поддерживающей дозе 75 мг ежедневно рекомендован пациентам, которые не могут принимать тикагрелор или прасугрел или нуждаются в дополнительном назначении не прямых антикоагулянтов (фибрилляция предсердий и ОКС).

Авторы рекомендаций допускают укорочение сроков двойной дезагрегантной терапии до 3–6 мес. после ОКС с имплантированными стентами с лекарственным покрытием (DES) у пациентов с высоким риском кровотечений. Однако те же авторы предлагают обсуждать необходимость пролонгирования двойной дезагрегантной терапии более 12 мес. у отдельных категорий пациентов после тщательной оценки риска ишемических событий и кровотечений.

Место для нового препарата – кангрелора в рекомендациях определено довольно скромное – может назначаться для обеспечения ЧКВ у пациентов с ОКСбпСТ, не получивших ранее один из ингибиторов рецепторов тромбоцитов P_2Y_{12} .

Антикоагулянтная терапия назначается всем пациентам при установлении диагноза ОКС. В качестве антикоагулянтов в острой фазе ОКСбпСТ допустимо применение таких препаратов, как:

- нефракционированный гепарин (должен вводиться только в/в);
- низкомолекулярный гепарин (эноксапарин, в/в болюс и п/к введение);
- фондапаринукс (п/к введение);
- бивалирудин (должен вводиться только в/в).

Отмечается, что фондапаринукс (2,5 мг/сут п/к) рекомендуется как препарат, имеющий оптимальный профиль эффективности/безопасности у пациентов с ОКСбпСТ вне зависимости от выбранной тактики лечения. При невозможности назначения фондапаринукса альтернативой для проведения антикоагулянтной терапии являются эноксапарин или нефракционированный гепарин. Не допускается смена одного назначенного вида гепарина на другой, поскольку это повышает риск развития кровотечений.

Бивалирудин рассматривается в качестве оптимальной альтернативы нефракционированному гепари-

ну в сочетании с блокаторами IIB/IIIA рецепторов тромбозитов и может применяться у пациентов с ОКСбпST при выборе инвазивной тактики ведения.

Прекращать антикоагулянтную терапию следует у пациентов с ОКСбпST после проведения ЧКВ, если отсутствуют дополнительные показания для этого (профилактика венозного тромбоза, при фибрилляции предсердий). Дополнительно оговаривается, что у пациентов с ОКСбпST без инсультов и транзиторных ишемических атак в анамнезе, с высоким риском развития повторных ишемических событий и низким риском кровотечений после прекращения терапии антикоагулянтами можно рассмотреть дополнительный прием ривароксана в дозировке 2,5 мг 2 р./сут в течение 12 мес. вместе с АСК и клопидогрелом.

Применение статинов у пациентов с ОКСбпST необходимо начинать как можно раньше в стационаре в максимальной терапевтической дозе и продолжать пожизненно.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) назначаются пациентам ОКСбпST в стационаре в течение 1-х сут заболевания, если у пациента имеется снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) <40%, СН, артериальная гипертензия или СД. Альтернативой иАПФ могут быть сартаны, особенно при непереносимости иАПФ. Назначение осуществляется пожизненно.

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (предпочтительнее эплеренон) назначаются пациентам с ОКСбпST с выявленной ФВЛЖ <35%, клиникой СН или выявленным СД. Однако у пациента не должно быть тяжелых проявлений почечной недостаточности и гиперкалиемии.

Отдельно в рекомендациях 2015 г. описан подход к выбору инвазивной тактики ведения пациентов с ОКСбпST, основанной на индивидуальной стратификации риска. Экстренная инвазивная тактика ведения (проведение коронарографии до 2 ч от поступления пациента в стационар) применяется при выявлении у пациентов с ОКСбпST признаков очень высокого риска (нестабильность гемодинамики или кардиогенный шок; сохраняющаяся ишемическая боль в грудной клетке, рефрактерная к медикаментозному лечению; остановка сердца или жизнеугрожающие нарушения ритма; механические осложнения ИМ (разрывы миокарда); острая СН; рецидивирующие динамические изменения сегмента ST на ЭКГ, особенно транзиторные элевации). Если такие пациенты находятся в стационаре без возможности проведения экстренной коронарографии и ЧКВ, их необходимо перевести в соответствующий специализированный интервенционный центр незамедлительно.

Ранняя инвазивная тактика ведения пациента с ОКСбпST подразумевает проведение коронарографии до 24 ч от поступления больного в стационар и осуществляется у пациентов высокого риска. К таковым относятся больные с типичным повышением и снижением маркеров некроза миокарда; динамическими изменениями на ЭКГ сегмента ST или зубца Т (в т. ч. бессимптомные); с выявленным количеством баллов по шкале GRACE >140. Если такие пациенты находятся в стационаре без возможности проведения экстренной коронарографии и ЧКВ, их необходимо перевести в соответствующий специализированный интервенционный центр в течение 1 сут после госпитализации.

Инвазивная тактика ведения пациента подразумевает проведение коронарографии до 72 ч от поступления пациента в стационар, если пациент соответствует критериям промежуточного риска: имеет СД или почеч-

ную дисфункцию (снижение СКФ <60 мл/мин); характеризуется значением ФВЛЖ <40% или наличием признаков застойной СН; с ранней постинфарктной стенокардией, перенесенными ранее ЧКВ или коронарным шунтированием (КШ); при выявленной сумме баллов по шкале GRACE от 109 до 140. Если такие пациенты находятся в стационаре без возможности проведения экстренной коронарографии и ЧКВ, их необходимо перевести в соответствующий специализированный интервенционный центр в период госпитализации.

Пациентам низкого риска показано проведение нагрузочных проб и коронарографии по их результатам.

При проведении коронарографии и ЧКВ у пациентов с ОКСбпST предпочтение необходимо отдавать максимальному применению радиального доступа и стентов с лекарственным покрытием.

До 10% пациентов с ОКСбпST может потребоваться проведение КШ в качестве метода полной реваскуляризации миокарда при многососудистом коронарном атеросклерозе [10]. В настоящее время решение о предпочтительном методе реваскуляризации миокарда при ОКСбпST принимается коллегиально специалистами: кардиологами, кардиохирургами и анестезиологами (Heart Team) с учетом множества факторов и индивидуально. Четких рекомендаций в этом отношении нет, поскольку нет результатов рандомизированных клинических исследований, посвященных вопросу преимуществ ЧКВ или КШ у пациентов с ОКСбпST. Экстренное КШ применяется при ОКСбпST при нестабильности гемодинамики, рецидивирующей ишемии миокарда и у пациентов с коронарным поражением очень высокого риска, вне зависимости от приема двойной дезагрегантной терапии. У относительно стабильных пациентов с ОКСбпST следует отменить второй дезагрегант – тикагрелор или клопидогрел за 5 дней до КШ, прасугрел – за 7 дней. У пациентов с ОКСбпST допустимо провести оценку функции тромбоцитов после отмены ингибитора P₂Y₁₂ – рецептора тромбоцитов для сокращения времени ожидания КШ. Возобновление двойной дезагрегантной терапии после КШ возможно в сроки, представляющиеся врачам безопасными для этого. При этом рекомендуется продолжать терапию низкими дозами АСК до момента проведения КШ, более того, через 6–24 ч после проведения КШ рекомендуется возобновить прием АСК, если нет продолжающегося послеоперационного кровотечения.

Одним из разделов европейских рекомендаций 2015 г. является глава, посвященная усилиям по изменению образа жизни пациента, перенесшего острое коронарное событие. Делается акцент на необходимости специальных программ по отказу от курения и повышению приверженности этой категории пациентов выполнению врачебных назначений.

Следует резюмировать, что далеко не все позиции, обозначенные в новых рекомендациях наших европейских коллег по ведению больных с ОКСбпST, могут быть в полном объеме внедрены в реальную клиническую практику стационаров в Российской Федерации. Необходимо учитывать, что четкое понимание принципов ведения этой разнородной когорты пациентов будет способствовать большей активности практикующих врачей в отношении стратификации риска, проведения нагрузочных проб и направления больных на инвазивные исследования коронарного русла.

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

Неалкогольная жировая болезнь печени

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Профессор **К.А. Шемеровский**

Для цитирования. Шемеровский К.А. Неалкогольная жировая болезнь печени // РМЖ. 2015. № 26. С. 1528–1530.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – заболевание, возникающее вследствие избыточного накопления жиров (преимущественно триглицеридов) в виде стеатоза в печени лиц, которые не употребляют алкоголь в количествах, способных вызвать повреждение печени.

НАЖБП и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) встречаются в 10–15 раз реже, чем алкогольный гепатит. НАСГ чаще болеют женщины в возрасте 40–60 лет, однако имеются сообщения об этом виде патологии и у более молодых пациентов.

Стеатоз (греч. *stear* (*steatos*) – жир) определяется как жировая дистрофия – накопление жировых образований в клетках печени – гепатоцитах [1]. Стеатоз печени обычно в той или иной степени развивается практически у всех злоупотребляющих алкоголем.

НАЖБП – вид стеатоза печени или жирового гепатоза, возникающего у людей, не злоупотребляющих алкоголем, и чаще всего связан с инсулинорезистентностью (ИР) и метаболическим синдромом (МС).

У термина «НАЖБП» имеются несколько синонимов: неалкогольный стеатоз печени, жировая дистрофия печени, жировая печень, жировая инфильтрация гепатоцитов.

Одним из самых характерных явлений при данном заболевании является жировое перерождение функционирующей ткани печени, замещение этой ткани именно жировой тканью, которая, как правило, подвержена хроническому воспалению. Изолированный стеатоз печени является относительно доброкачественным состоянием с минимальным риском прогрессирования в более тяжелое заболевание печени.

Присоединение процессов воспаления к жировой дистрофии приводит к повреждению гепатоцитов и развитию неалкогольного, или метаболического, стеатогепатита, что является одной из стадий развития НАЖБП, а стеатогепатит имеет тенденцию постепенно приводить к циррозу печени [9, 13].

Для постановки диагноза НАЖБП при подробном сборе анамнеза 3-мя независимыми врачами, опросе членов семьи и участкового врача должно быть обязательно подтверждено отсутствие злоупотребления алкоголем (потребление менее 40 г этанола в 1 нед.). Результаты нескольких случайных анализов крови для определения уровня алкоголя в крови должны быть отрицательными. Результаты определения в сыворотке крови маркера употребления алкоголя – трансферрина, не содержащего сialовых кислот (если такое исследование проводилось), также должны быть отрицательными при постановке диагноза НАЖБП [15].

Симптомы НАЖБП

НАЖБП имеет неспецифические симптомы. Наиболее часто заболевание проявляется состоянием астении: повышенной утомляемостью, которая не проходит после адекватного отдыха, раздражительностью, общей

слабостью, постоянным ощущением дискомфорта состояния. Больного с НАЖБП также могут беспокоить боли в правом подреберье, диспепсические явления, сухость во рту. При осмотре почти у 50% больных выявляются увеличение размеров печени, выступание края печени из-под реберной дуги, а в некоторых случаях – и увеличение селезенки.

При переходе НАЖБП в стадию НАСГ у больных наиболее часто обнаруживают повышение в 2–3 раза активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови. Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) увеличивается менее чем у 50% больных, а уровень билирубина повышается еще реже. Уровень альбумина в крови почти всегда остается в пределах нормы. Удлинение протромбинового времени нехарактерно для НАСГ [8].

Когда НАЖБП осложняется стадией цирроза, у больного проявляются и нарастают признаки портальной гипертензии: гепатолиенальный синдром (увеличение печени – гепатомегалия и селезенки – спленомегалия), асцит – накопление свободной жидкости в брюшной полости, печеночно-клеточная недостаточность (желтуха, расширение подкожных вен передней брюшной стенки, энцефалопатия, эндокринные нарушения).

Основные причины НАЖБП

НАЖБП встречается во всех возрастных группах, но наибольшему риску ее развития подвержены женщины в возрасте 40–60 лет с признаками МС, не злоупотребляющие алкоголем.

МС представляет собой комплекс патогенетически взаимосвязанных нарушений: ИР (снижение чувствительности тканей к инсулину) и гиперинсулинемии (повышенное содержание в крови гормона инсулина), а также нарушения липидного и белкового обмена.

НАЖБП сопровождается увеличением массы висцерального жира, что приводит к абдоминальному ожирению и артериальной гипертензии. К основным проявлениям МС, ассоциированного с НАЖБП, относятся ожирение, сахарный диабет (СД) 2-го типа и гиперлипидемия – повышенный уровень липидов (холестерин, триглицериды) в крови [10].

Следует отметить, что признаки НАЖБП обнаруживаются почти у 15% людей без клинических проявлений МС, что может быть обусловлено другими патогенетическими механизмами формирования данного заболевания, например, патологическими состояниями, сопровождающимися избыточным бактериальным ростом в кишечнике или дисбиозом.

Основные факторы риска развития НАЖБП:

- ожирение;
- СД 2-го типа (сопутствует НАЖБП в 75% случаев);
- гиперлипидемия (выявляется примерно у 50% больных);
- острое голодание (с целью резкого снижения веса);

- быстрое снижение массы тела;
- в/в введение глюкозы;
- хронические запоры;
- избыточный бактериальный рост в кишечнике;
- полное парентеральное питание;
- прием некоторых лекарственных препаратов (кортикостероиды, амиодарон, пергексилена малеат, синтетические эстрогены, антиаритмические препараты, противоопухолевые, нестероидные противовоспалительные препараты, тамоксифен, некоторые антибиотики и др.);
- хирургические вмешательства (гастропластика по поводу морбидного ожирения, наложение еюноилеального анастомоза, билиарно-панкреатической стомы, обширная резекция тонкой кишки);
- другие факторы: дивертикулез тощей кишки с избыточным бактериальным ростом, региональная липодистрофия, абеталипопротеинемия [7].

Лечение НАЖБП

Лечение пациентов с НАЖБП должно быть направлено прежде всего на устранение или коррекцию основных этиологических факторов заболевания: ИР, гипергликемии, гиперлипидемии.

Основные направления лечения пациентов с НАЖБП:

- снижение веса достигается изменением образа жизни, включающим диетические мероприятия и физическую активность;
- медленное снижение веса и нормализация метаболических расстройств.

Необходимо полностью и категорически исключить употребление даже минимального количества алкоголя. Обязательно исключение гепатотоксических лекарственных средств и препаратов, вызывающих повреждение печени. Назначается гипокалорийная диета с ограничением жиров животного происхождения (30–90 г/сут) и уменьшением углеводов (особенно быстроусвояемых) – 150 г/сут. Жиры должны быть преимущественно полиненасыщенными (содержатся в рыбе, орехах). Важно употреблять не менее 15 г пищевых волокон в 1 сут, овощей и фруктов – не менее 400–500 г/сут.

Одновременно с диетой необходимы ежедневные аэробные физические нагрузки (плавание, ходьба, гимнастический зал). Физическая активность также важна для уменьшения выраженности ИР.

Постепенное снижение массы тела уменьшает выраженность стеатоза. Снижение веса должно быть обязательно постепенным (не более 500 г/нед.). Более ускоренное снижение массы тела недопустимо, т. к. может спровоцировать прогрессирование стеатогепатита.

Для коррекции ИР применяют ряд медикаментозных средств, улучшающих инсулиновую чувствительность. Это преимущественно препараты, которые относятся к классу бигуанидов, глитазоны, а также препараты с антицитокиновым механизмом действия [17].

При наличии ожирения и МС у пациентов с НАЖБП настоятельно рекомендуется восстановление циркадианной регулярности эвакуаторной функции кишечника. Необходимо следить за тем, чтобы у пациентов с НАЖБП на фоне ожирения и МС опорожнение кишечника осуществлялось обязательно ежедневно, причем соблюдение диеты и применение прокинетики средств должны приводить к тому, чтобы стул был как минимум 2 раза в каждые сутки лечения.

После снижения массы тела на 9–28% у большинства пациентов отмечалось восстановление нормальных уровней биохимических показателей. Пациентам с

НАЖБП необходима коррекция количества потребляемой энергии с учетом вида их профессиональной и бытовой активности.

Основная цель терапии НАЖБП и НАСГ состоит в нормализации биохимических показателей, характеризующих воспаление и цитолиз, замедление и блокаду фиброгенеза в печени.

У части пациентов применение урсодезоксихолевой кислоты способствовало улучшению биохимических показателей, обратному развитию имевшихся ранее клинических проявлений и улучшению морфологической картины печени. Урсодезоксихолевую кислоту принимают внутрь по 250 мг 3 р./сут в течение 3–6 мес [11].

Применение клофибрата у пациентов с НАСГ приводило к снижению уровней холестерина и триглицеридов, что не коррелировало с достоверным улучшением биохимических показателей функционирования печени [5].

Применение метронидазола при наличии у больных илеоюноанального анастомоза с синдромом мальабсорбции и избыточного бактериального роста приводило к уменьшению выраженности стеатоза печени. Препарат принимают внутрь по 250 мг 3 р./сут в течение 7–10 дней.

При использовании витамина Е у больных с НАСГ имеются достаточно противоречивые данные о клинической эффективности такого лечения, поэтому целесообразно дальнейшее изучение его применения у этой категории пациентов.

Предварительные результаты выполненных в США и Великобритании исследований по оценке эффективности использования метформина (перорального гиполлипидемического средства) показали наличие позитивного воздействия этого лекарства на биохимические показатели воспалительных процессов в печени, а также на морфологические проявления стеатогепатита [16, 18].

Избыточный бактериальный рост в кишечнике является одним из провоцирующих факторов стеатоза печени, поэтому при его диагностировании с целью коррекции проводят терапию, которая включает пробиотики, регуляторы моторики, гепатопротекторы, по показаниям – препараты с антибактериальным действием. Поиск оптимальных методов патогенетической терапии пациентов с НАЖБП в последнее время позволил предложить новую стратегию лечения этих больных с помощью метаболической коррекции дислипидемии.

Применение инфузионного гепатопротектора, в состав которого входят янтарная кислота, метионин, инозин и никотинамид, у пациентов с НАЖБП при избыточной массе тела и повышенном уровне биохимических показателей печеночных ферментов (более чем в 1,5 раза) привело к значительному положительному влиянию на профиль липидов. Введение данного препарата способствовало существенному снижению уровня общего холестерина уже к 6 сут терапии, а также уровня триглицеридов [2].

В последнее время появился ряд сообщений об успешной терапии НАСГ при комплексном лечении больных на кафедре гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования с помощью 2-х синергистов-гепатопротекторов, таких как **Лесфаль** и **Антраль** фармацевтической компании «Фармак» [6].

Фармакодинамика. Фосфолипиды, содержащиеся в препарате, по своей химической структуре подобны эндогенным фосфолипидам, но намного превышают их по содержанию полиненасыщенных (эссенциальных) жир-

ных кислот. Эти высокоэнергетические молекулы встраиваются преимущественно в структуры клеточных мембран и облегчают восстановление поврежденных тканей печени. Фосфолипиды влияют на нарушенный липидный метаболизм путем регуляции метаболизма липопротеинов, в результате этого нейтральные жиры и холестерин превращаются в формы, пригодные для транспортирования, особенно благодаря увеличению способности ЛПВП присоединять холестерин, и предназначены для дальнейшего окисления. Во время выведения фосфолипидов через желчевыводящие пути литогенный индекс снижается, и происходит стабилизация желчи [3, 4, 12].

Фармакокинетика. Период полувыведения для холинового компонента составляет 66 ч, для насыщенных жирных кислот – 32 ч.

В гастроэнтерологии Лесфаль применяют в комплексной терапии жировой дистрофии печени, острого/хронического гепатита, токсического поражения печени (наркотического, алкогольного, лекарственного), цирроза печени, нарушений функции печени (как осложнение при других патологиях). Применяют также в пред- и послеоперационной подготовке к вмешательствам на гепатобилиарной системе. Препарат вводят в/в медленно.

Эссенциальные фосфолипиды Лесфали (полученные из соевых бобов и состоящие из пальмитиновой, стеариновой, олеиновой, линоленовой и линолевой кислот) вводились 1 р./сут по 5–10 мл в/в на аутокрови пациента в разведении 1:1, что дополнялось пероральным приемом препарата Антраль по 1 таблетке 3 р./сут на протяжении 10 дней пребывания в стационаре.

Результаты такого лечения мужчин и женщин с ожирением I–II степени и индексом массы тела (ИМТ) более 30 кг/м² показали, что выраженность астено-вегетативного синдрома при НАСГ снизилась со 100 до 7%, диспептического синдрома – с 57 до 24% (более чем в 2 раза), абдоминально-болевого синдрома – с 53 до 6% (почти в 9 раз) [6].

Число больных с дискомфортом в правом подреберье при лечении с помощью гепатопротекторов Лесфаль и Антраль через 10 дней терапии уменьшилось с 67 до 10%, т. е. более чем в 6 раз.

В ответ на комплексное лечение больных НАСГ с помощью препаратов Лесфаль и Антраль гепатомегалия, которая обнаруживалась у 100% больных до лечения, через 10 дней после его завершения была диагностирована только у 17% пациентов, что свидетельствует о существенном (почти в 6 раз) уменьшении встречаемости гепатомегалии при комплексном лечении больных НАЖБП.

Следует отметить, что у больных с НАСГ и избыточной массой тела лечение в течение 10 дней с помощью сочетанного применения препаратов Лесфаль и Антраль было отмечено снижение массы тела в среднем на 3–4 кг при снижении ИМТ в среднем до 28,4 кг/м².

Динамика биохимических показателей крови (до и после 10-дневного лечения) больных с НАСГ, которых лечили с помощью в/в введения препарата Лесфаль и перорального приема препарата Антраль, позволяет констатировать положительные сдвиги в функционировании печени у этих пациентов.

При таком лечении понизились уровни: АЛТ – в среднем с 1,74 (до лечения) до 0,49 ммоль/ч.л. (после лечения), АСТ – с 1,84 до 0,42 ммоль/ч.л., ЩФ (через 10 дней после лечения) – в среднем с 3,1 до 1,7 ммоль/ч.л. У пациентов с повышенным уровнем билирубина (в среднем до 34 мкмоль/л) наблюдалось его существенное снижение – в среднем до 20 мкмоль/л.

Эти данные в целом свидетельствуют о существенной нормализации функционирования печени под влиянием комплексного лечения с помощью препаратов Лесфаль и Антраль.

Следует отметить, что комплексное лечение больных НАСГ с помощью применявшихся синергистов-гепатопротекторов приводило и к нормализации холестеринового обмена. У этих пациентов снижались уровни общего холестерина – в среднем с 7,5 до 6,3 ммоль/л, β-липопротеидов – в среднем с 72 до 48 ед., хотя уровень триглицеридов в среднем снижался незначительно – с 4,34 до 4,32 ммоль/л. Уровень липопротеидов высокой плотности у данных пациентов достоверно повышался с 1,06 до 1,32 ммоль/л [14].

После лечения этих больных с помощью синергистов-гепатопротекторов уровни липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) понижались в среднем с 4,12 до 3,42 ммоль/л, а липопротеидов очень низкой плотности – с 0,58 до 0,34 ммоль/л.

Следует особо отметить, что под влиянием комплексного лечения больных НАСГ с помощью препаратов Лесфаль и Антраль коэффициент атерогенности (как отношение уровня холестерина к ЛПНП) существенно понизился – с 4,34 до 2,98, т. е. почти в 1,5 раза. Почти 1,5-кратное понижение было отмечено и для уровня γ-глутамилтранспептидазы (с 6,1 до 4,2 ммоль/ч.л.).

Такое комплексное лечение 2-мя синергистами-гепатопротекторами привело также к нормализации углеводного обмена, о чем свидетельствовало достоверное снижение уровня глюкозы в крови у этих пациентов в среднем с 6,19 до 5,63 ммоль/л.

В монотерапии при лечении дистрофических и воспалительных заболеваний печени (жировой гепатоз, острые и хронические гепатиты и т. д.) взрослым и детям старше 12 лет Лесфаль назначают 5–10 мл/сут, а в тяжелых случаях – от 10 до 20 мл/сут. За 1 раз разрешается вводить 10 мл препарата. Для разведения препарата рекомендуется использовать собственную кровь пациента в соотношении 1:1. Курс лечения составляет до 10 сут с последующим переходом на пероральные формы фосфатидилхолина.

Кроме того, возможно использование Лесфали для лечения псориаза. В этих случаях лечение начинают с приема пероральных форм фосфатидилхолина в течение 2 нед. После этого рекомендовано 10 в/в инъекций по 5 мл с одновременным назначением PUVA-терапии. После окончания курса инъекций возобновляют прием пероральных форм фосфатидилхолина.

Таким образом, применение эссенциальных фосфолипидов при стационарном лечении больных НАСГ с помощью комплексного влияния препаратов Лесфаль и Антраль привело к умеренно выраженному уменьшению цитологического, холестатического и мезенхимально-воспалительного синдромов.

Литература

1. Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит // Болезни печени и желчевыводящих путей, изд. 2-е / под ред. В.Т. Ивашкина. М., 2005. С. 205–216.
2. Буверов А.О. Место гепатопротекторов в лечении заболеваний печени // Болезни органов пищеварения. 2001. №1. С. 16–18.
3. Буверов А.О., Ешану В.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Эссенциальные фосфолипиды в комплексной терапии стеатогепатита смешанного генеза // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. 2008. № 1. С. 17–22.

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

XXI Международный Конгресс
«ГЕПАТОЛОГИЯ СЕГОДНЯ»



18-20 марта 2016 г.

МОСКВА



Российское общество
по изучению печени

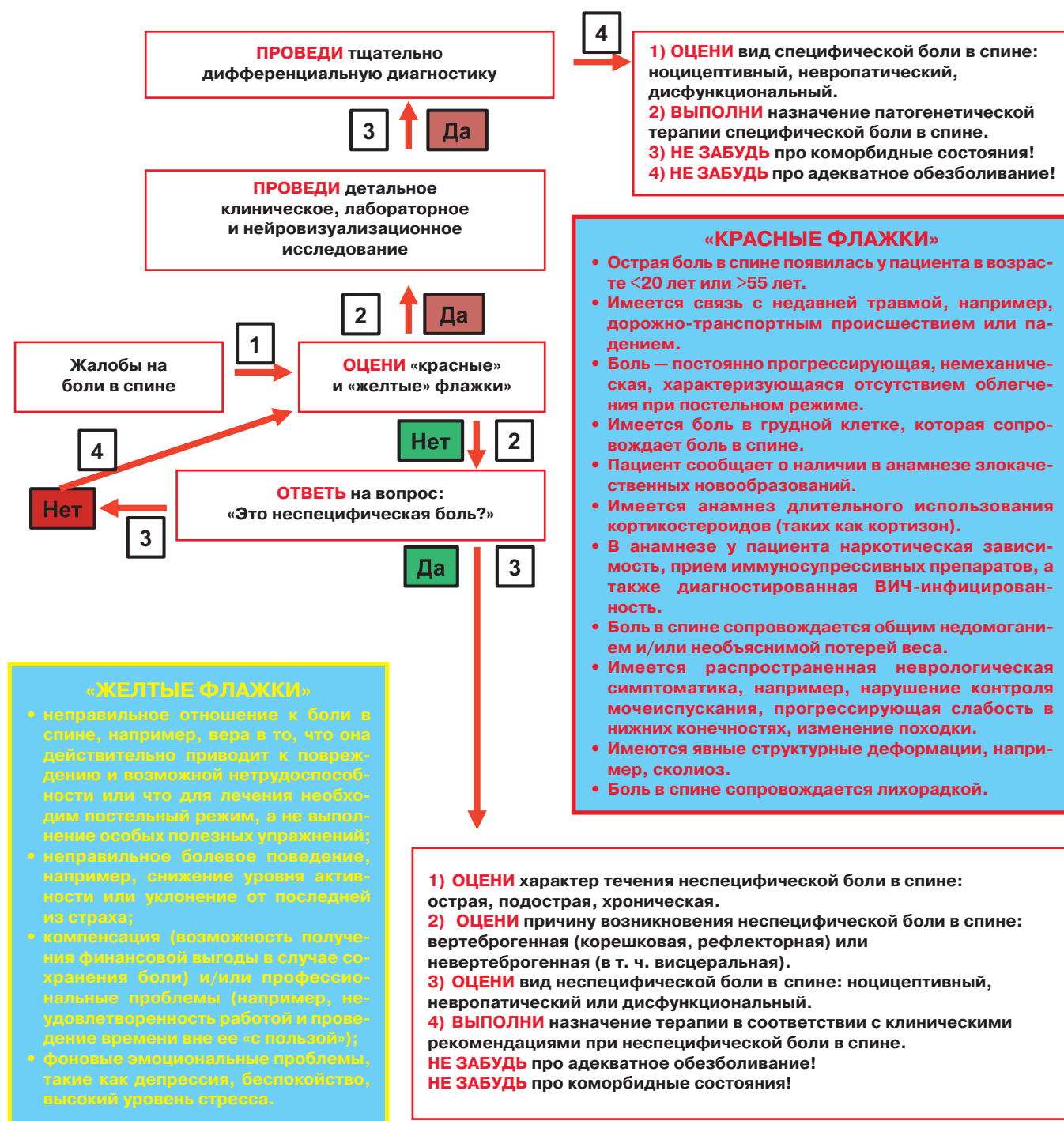
www.RSLS.ru

БОЛЬ В СПИНЕ: АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ТАКТИКА В ТЕРАПИИ

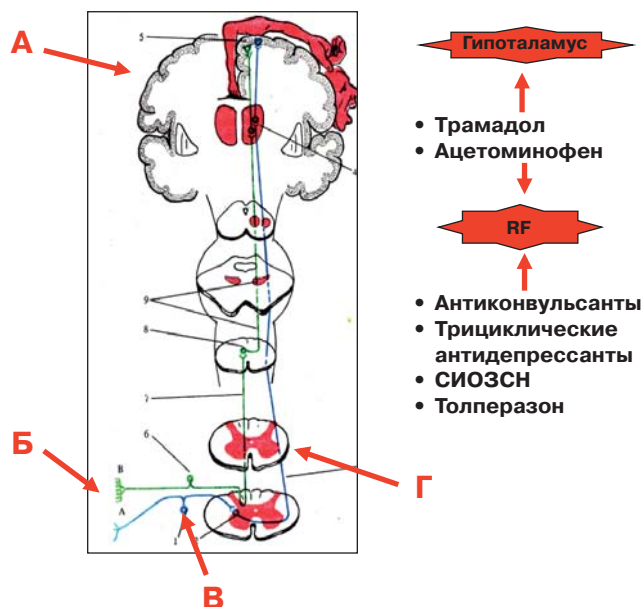
Профессор А.П. Рачин, к.м.н. Ю.Э. Азимова, к.м.н. М.Б. Нувахова,
к.м.н. М.Б. Выговская, к.м.н. А.А. Воропаев

ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» Минздрава России Москва

Для цитирования. Рачин А.П., Азимова Ю.Э., Нувахова М.Б., Выговская М.Б., Воропаев А.А. Боль в спине: алгоритм диагностики и тактика в терапии // РМЖ. 2015. № 26. С. 1532–1537.



Тактика в терапии боли в спине и уровни воздействия



- A**
- Когнитивно-поведенческая терапия
 - Психотерапия
 - БОС-технологии
 - Образовательные программы (школы и др.)

- Б**
- Пластырь, содержащий лидокаин
 - Пластырь, содержащий капсаицин
 - Локальные средства, содержащие НПВП (Кеторол-гель)
 - ЧЭНС
 - Мануальная терапия
 - Кинезиотерапия
 - Рефлексотерапия

- В**
- НПВП (Найз)
 - Капсаицин
 - Инфильтрационная анестезия
 - Витамины группы В (Нейробион)

- Г**
- Тизанидин (Сирдалуд)
 - Эпидуральная анальгезия

Найз®

**Нестероидный
противовоспалительный
препарат нового поколения**
(селективный ингибитор ЦОГ-2)



Доверие, основанное на опыте



*<http://Int.imshealth.com>

Социальная и экономическая значимость избыточной массы тела и ожирения в Российской Федерации. Основные подходы к лечению ожирения

В.С. Крысанова, профессор М.В. Журавлева, профессор С.Ю. Сереброва

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Для цитирования. Крысанова В.С., Журавлева М.В., Сереброва С.Ю. Социальная и экономическая значимость избыточной массы тела и ожирения в Российской Федерации. Основные подходы к лечению ожирения // РМЖ. 2015. № 26. С. 1534–1537.

Введение

Ожирение является одной из важнейших проблем здравоохранения. Оно относится к числу 5 основных факторов риска смерти. Исходя из данных, опубликованных Всемирным банком и Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), предполагается, что ежегодно около 3,4 млн взрослого населения умирает вследствие излишнего веса и ожирения, в 2008 г. 35% людей в возрасте 20 лет и старше имели избыточный вес, а 11% – ожирение [1].

В настоящий момент наиболее распространенной является классификация ожирения по степени его выраженности (табл. 1). Чаще всего для этого используют индекс массы тела (ИМТ), или индекс Кеттле. Он определяется путем деления массы тела в килограммах на величину роста в метрах, возведенную в квадрат. ИМТ достаточно надежно характеризует избыток массы тела у взрослых мужчин и женщин, имеющих рост в пределах средних значений (150–185 см).

Социальная значимость

Ожирение – причина значительной доли общего бремени болезней населения в Европейском регионе ВОЗ и первопричина свыше 1 млн смертей ежегодно. В России более 60% взрослого населения имеет избыточный вес, около 26% – ожирение. Ожирение – доказанный фактор риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), инсульта, рака ободочной кишки, рака молочной железы, рака эндометрия и остеоартроза. Свыше 75% случаев сахарного диабета (СД) 2-го типа ассоциируется с избыточной массой тела и ожирением [2].

Как следует из данных Российского мониторинга экономического положения и здоровья населения

НИУ ВШЭ [3], доля лиц с нормальной массой тела среди населения РФ старше 18 лет составляет около 40%, в т. ч. среди мужчин – 44%, среди женщин – меньше 37%. Недостаточная масса тела отмечается в целом у 3% населения, причем среди женщин доля таких лиц в 2 раза больше. Вместе с тем среди мужчин в 1,3 раза больше лиц с избыточной массой тела, а среди женщин лиц с ожирением в 1,7 раза больше, чем в группе мужчин.

Избыточный вес или ожирение могут оказывать значительное воздействие на здоровье. Повышенный риск, связанный с ожирением, во многом обусловлен высокой частотой коронарных и церебральных расстройств у тучных людей, в частности, ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда) и ишемических заболеваний головного мозга (инсульт и хронические цереброваскулярные заболевания) [4].

Суммарные наиболее часто цитируемые данные о вкладе различных факторов в смертность населения РФ были приведены в докладе Европейского регионального бюро ВОЗ и опубликованы также в докладе «Dying too young» (The World Bank). Согласно этим данным, вклад различных факторов риска, влияющих на уровень смертности в России в 2002 г., распределился следующим образом: АГ – 35,5%, гиперхолестеринемия – 23%, курение – 17,1%, дефицит потребления фруктов и овощей – 12,9%, избыточная масса тела и ожирение – 12,5%, злоупотребление алкоголем – 11,9%, недостаточная физическая активность – 9%, загрязнение воздуха – 1,2%, незаконное потребление наркотических средств – 1,2% и отравление свинцом – 1,2% [5].

Экономическая значимость

Ожирение оказывает негативное влияние на экономическое и социальное развитие, увеличивая расходы на здравоохранение и снижая продуктивность людей и их доходы. На лечение проблем, связанных с ожирением среди взрослых, приходится до 6% всех расходов на здравоохранение в рамках Европейского региона.

В связи с высокой распространенностью, существенным экономическим и социальным ущербом в последние годы большую актуальность приобрели исследования, направленные на оценку ущерба, наносимого ожирением.

Коллективом авторов была проведена оценка экономического бремени ожирения в РФ на примере 3 основных социально значимых нозологий: острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), острого инфаркта миокарда (ОИМ) и СД 2-го типа.

Таблица 1. Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997)		
Типы массы тела	ИМТ (кг/м²)	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит массы тела	<18,5	Низкий (повышен риск других заболеваний)
Нормальная масса тела	18,5–24,9	Обычный
Избыточная масса тела (предожирение)	25,0–29,9	Повышенный
Ожирение I степени	30,0–34,9	Высокий
Ожирение II степени	35,0–39,9	Очень высокий
Ожирение III степени	40	Чрезвычайно высокий

Ежегодно прямые затраты государства, связанные с ОНМК, составляют около 71 млрд руб., с ОИМ – около 36 млрд, с СД 2-го типа – около 407 млрд. С учетом популяционного риска развития заболеваний при наличии ожирения вклад данной патологии в общие затраты государства на лечение и ведение пациентов с ОНМК приблизительно составляет 10,7 млрд руб., с ОИМ – 12,5 млрд, с СД 2-го типа – 346,3 млрд.

Полученные данные позволили разработать модель, с помощью которой можно оценить затраты государства, связанные с ожирением, для каждой из выбранных патологий: ОНМК, ОИМ, АГ и СД 2-го типа не только в рамках страны, но и для отдельных регионов. В модели сделано допущение, что расчеты проводятся на основании численности населения в возрасте от 35 лет и выше. Например, при численности указанного населения в регионе N 500 тыс. человек затраты со стороны государства на ведение пациентов с АГ, связанной с ожирением, составят около 4 млрд руб., с ОНМК – около 210 млн, с ОИМ – около 780 млн, с СД 2-го типа – около 1,7 млрд (табл. 2).

Основные принципы терапии

Избыточный вес и ожирение, а также связанные с ними неинфекционные заболевания в значительной мере предотвратимы. Основные методы снижения избыточной массы и лечения ожирения представлены на рисунке 1. Благоприятные окружающие условия и сообщество имеют решающее значение для формирования выбора людей, определяя в качестве наиболее приемлемого (имеющегося в наличии, доступного и подходящего по стоимости) выбор более здоровых продуктов питания и регулярной физической активности и, тем самым, препятствуя ожирению.

На индивидуальном уровне каждый может:

- ограничить поступление калорий за счет общих жиров;
- увеличить потребление фруктов и овощей, а также зернобобовых, цельных зерен и орехов;
- регулярно заниматься физическими упражнениями (60 мин в день для детей и 150 мин в неделю для взрослых людей).

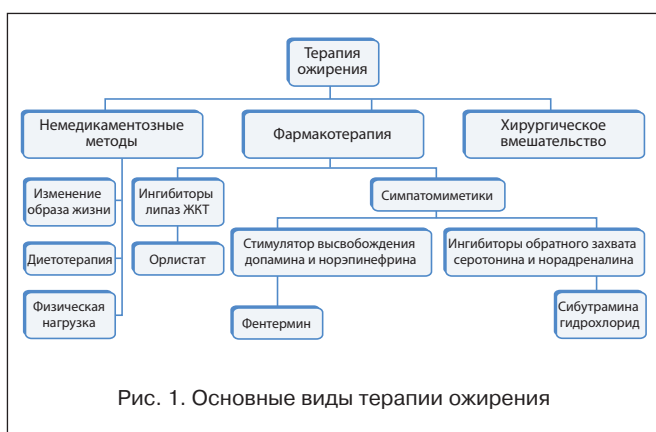


Рис. 1. Основные виды терапии ожирения

Ответственное отношение к собственному здоровью может в полной мере давать результаты только тогда, когда люди имеют возможность вести здоровый образ жизни. Поэтому на общественном уровне большое значение имеет следующее:

- поддерживать людей в соблюдении вышеизложенных рекомендаций путем постоянного проявления политической решимости, а также путем участия государства и заинтересованных частных лиц;

- принять меры для того, чтобы регулярная физическая активность и здоровое питание были экономически доступны и легко достижимы для всех, особенно для беднейших слоев населения.

Пищевая промышленность может во многом способствовать здоровому питанию:

- снижая содержание жира, сахара и соли в пищевых продуктах;

- предлагая потребителям возможность сделать выбор в пользу здоровых и питательных продуктов, имеющихся в продаже и доступных по цене;

- проводя ответственный маркетинг, особенно маркетинг продуктов питания, предназначенных для детей и подростков;

- обеспечивая возможность сделать выбор в пользу здоровых продуктов питания и способствуя регулярной физической активности на рабочем месте.

Несмотря на большое число исследований, посвященных проблеме лечения ожирения, множество способов снижения избыточного веса, задача эта остается крайне трудной и требует больших усилий как со стороны врача, так и со стороны больного. На настоящий момент установлено: единственное, что действительно приводит к уменьшению массы жира – это энергетический дефицит, т. е. преобладание расхода энергии над ее поступлением. В этом случае жир как форма отложенной энергии начинает расходоваться для покрытия создавшегося дефицита. Поэтому немедикаментозные мероприятия, направленные на создание этого дефицита, имеют приоритет в лечении ожирения. Пациенты должны знать, что в настоящее время не существует лекарственного препарата, который мог бы полностью устранить связанный с ожирением риск для здоровья, в то время как изменение образа жизни способно предотвратить прогрессирование метаболических нарушений и серьезно уменьшить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2-го типа.

Лечение ожирения, как и любого хронического заболевания, должно быть непрерывным. После снижения массы тела усилия врача и пациента должны быть направлены на поддержание эффекта и предотвращение рецидивов заболевания. Мероприятия, направленные на снижение веса и поддержание достигнутого результата, должны включать в себя:

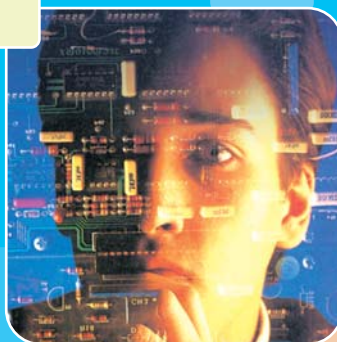
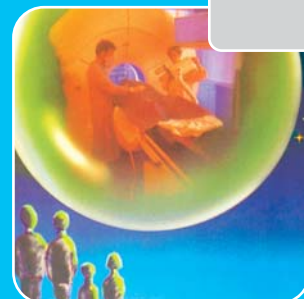
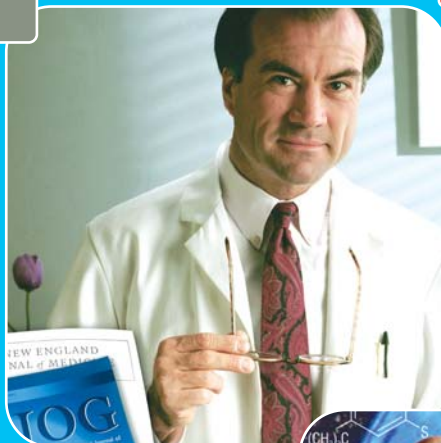
- рациональное питание;
- обучение больных правильному образу жизни с изменением пищевых привычек;
- ведение дневника питания;
- физические упражнения.

Таблица 2. Экономические затраты государства, связанные с ожирением, на ведение пациентов с ОНМК, ОИМ, АГ, СД 2-го типа

	АГ, руб.		СД 2-го типа, руб.		ОИМ, руб.		ОНМК, руб.	
	ИМТ 25–28 кг/м ²	ИМТ > 29 кг/м ²	ИМТ 25–28 кг/м ²	ИМТ > 29 кг/м ²	ИМТ 25–28 кг/м ²	ИМТ > 29 кг/м ²	ИМТ 25–28 кг/м ²	ИМТ > 29 кг/м ²
Мужчины	725 124 551	870 392 223	235 700 826	414 123 937	144 422 046	294 968 116	27 104 686	29 556 196
Женщины	739 302 752	1 714 174 716	314 000 602	765 189 700	86 842 884	253 849 276	41 590 379	112 220 311
Всего		4 048 994 242		1 729 015 065		780 082 322		210 471 573

АКТУАЛЬНЫЕ СТАТЬИ ПО ВСЕМ НАПРАВЛЕНИЯМ МЕДИЦИНЫ

- ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО
- ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ
ДЛЯ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА
- РЕФЕРАТИВНЫЙ ЖУРНАЛ
- КЛИНИЧЕСКАЯ
ФАРМАКОЛОГИЯ
- КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ
И АЛГОРИТМЫ



Реклама



МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ

НЕЗАВИСИМОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Распространяется бесплатно и по подписке среди специалистов и медучреждений страны.

www.rmj.ru

Основа мероприятий по коррекции массы тела – изменение образа жизни, повышение физической активности и изменение диеты с целью достижения баланса между потреблением и расходом энергии.

Фармакотерапия помогает пациентам сохранять приверженность лечению, уменьшать связанные с ожирением риски для здоровья и улучшать качество жизни [6]. Она также помогает предупредить развитие сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением (например, АГ, СД 2-го типа).

Эффективность фармакотерапии следует оценивать после 3 мес. терапии. Если достигнуто удовлетворительное снижение массы тела ($>5\%$ у лиц, не страдающих диабетом, и $>3\%$ у лиц с диабетом), то лечение продолжают; в противном случае (отсутствие ответа на лечение) препараты отменяют.

Лекарственные средства для снижения веса подразделяются на группы препаратов центрального, периферического и комбинированного действия (гормон роста, андрогены) [7].

Сибутрамин

Особо следует остановиться на препарате сибутрамин, т. к. он долгое время был одним из самых востребованных препаратов. Сибутрамин – селективный ингибитор обратного захвата нейромедиаторов – серотонина и норадреналина [8]. Первоначально сибутрамин проходил клинические исследования как антидепрессант. В ходе этих исследований было обнаружено его выраженное анорексигенное действие. Сибутрамин, регулируя различные гипоталамические нарушения пищевого поведения у пациентов с повышением массы тела, способствует нормализации пищевого поведения и выработке правильных пищевых стереотипов. Сибутрамин для лечения ожирения был впервые разрешен к медицинскому применению в Мексике в 1997 г., после чего был зарегистрирован в 80 странах мира. Препарат относится к категории рецептурных препаратов и должен назначаться только под контролем врача.

Однако на основании исследования SCOUT Европейский комитет по лекарственным препаратам (CHMP) в 2010 г. пришел к заключению, что риск, связанный с использованием препаратов, содержащих сибутрамин, превышает пользу и рекомендовал приостановить действие лицензии на их продажу на территории Европейского союза [9]. Назначение сибутрамина противопоказано пациентам с психическими заболеваниями, в т. ч. депрессиями, ИБС, неконтролируемой АГ $>145/90$ мм рт. ст.

Орлистат

Стратегия воздействия на метаболические процессы может быть направлена на абсорбционные механизмы, оказывающие влияние на процессы пищеварения и усвоения питательных веществ. Подобный механизм лежит в основе действия орлистата – лекарственного препарата, действующего не системно, а только в пределах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [10]. Орлистат тормозит всасывание жиров пищи в ЖКТ вследствие ингибирования желудочно-кишечных липаз – ключевых ферментов, участвующих в гидролизе триглицеридов

пищи, высвобождении жирных кислот и моноглицеридов. Это приводит к тому, что $\sim 30\%$ триглицеридов пищи не переваривается и не всасывается, что позволяет создать дополнительный дефицит калорий по сравнению с применением только гипокалорийной диеты.

Результаты проспективного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования XENDOS (3304 пациента с ожирением) [11], которое продолжалось 4 года, подтвердили эффективность и безопасность длительной терапии орлистатом у больных ожирением: к концу 4-го года терапии риск развития СД 2-го типа сократился на 37% в сравнении с таковым при применении плацебо.

Заключение

Ожирение, названное ВОЗ «эпидемией XXI века», представляет собой серьезную проблему, приводящую к существенному экономическому и социальному ущербу, уровень которого возрастает.

Стремительно увеличивается распространенность ожирения не только у взрослых, но и среди детей и подростков: за последние 20 лет число детей с ожирением в возрасте от 6 до 11 лет возросло с 7 до 13%, от 12 до 19 лет – с 5 до 14%. Ожирение диагностируется у 5,5% сельских и 8,5% городских детей.

По данным отчета Организации экономического сотрудничества и развития (Organization for Economic Cooperation and Development (OECD)), с 1980-х гг. отмечается значительный рост числа людей с ожирением. В период с 1980 по 2008 г. в таких странах, как США и Англия, количество людей с ожирением увеличилось в 2 раза.

Литература

1. Доклад о состоянии здравоохранения в Европе – 2012: Курс на благополучие // Европейское региональное бюро ВОЗ, 2013. 168 с.
2. Obesity: guidance on the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children: quick reference guide 1: for local authorities, schools and early years providers, workplaces and the public. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006.
3. Козырева П.М., Сафронова А.М., Старовойтов М.Л. Анализ фактического питания и пищевого статуса // Вестник Российского мониторинга экономического положения и здоровья населения НИУ ВШЭ (RLMS HSE). Вып. 4 [Электронный ресурс]: http://www.hse.ru/rlms/vestnik/Vestnik_RLMS_HSE_2014.pdf.
4. Дедов И.И. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: Медицинское информационное агентство, 2006. 456 с.
5. Овчинников А. Г. Ожирение и сердечно-сосудистая система // Сердце. 2005. Т. 4. № 5 (23). С. 243–253.
6. Padwal R.S., Majumdar S.R. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant // Lancet. 2007. Vol. 369. P. 71–77.
7. Atkinson R. L., Blank R. C., Loper J. F. et al. Combined drug treatment of obesity // Obes. Res. 1995. Vol. 3. Suppl. 4. P. 497–500.
8. Sibutramine (Meridia) withdrawn // Med Lett Drugs Ther. Nov 1 2010. Vol. 52 (1350). P. 88.
9. Williams G. Withdrawal of sibutramine in Europe // BMJ. 2010. Vol. 340. P. 824.
10. Zhi J., Melia A.T., Eggers H. et al. Review of limited systemic absorption of orlistat, a lipase inhibitor, in healthy human volunteers // J. Clin. Pharmacol. 1995. Vol. 35. P. 1103–1108.
11. Torgerson J.S., Hauptman J., Boldrin M.N., Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients // DiabetesCare. Jan 2004. Vol. 27 (1). P. 155–161.

Современные подходы к лечению диабетической полинейропатии

д.м.н. А.Р. Умерова, к.м.н. И.П. Дорфман, к.м.н. Е.А. Орлова

ГБОУ ВПО «Астраханский ГМУ» Минздрава России

Для цитирования: Умерова А.Р., Дорфман И.П., Орлова Е.А. Современные подходы к лечению диабетической полинейропатии // РМЖ. 2015. № 26. С. 1538–1542.

Периферическая нейропатия характеризуется диффузным повреждением периферических нервных волокон. Самой распространенной причиной данной патологии является сахарный диабет (СД). Так, 30–90% пациентов с СД имеют данное осложнение [22, 30]. При впервые выявленном СД 2-го типа диабетическая нейропатия диагностируется у 14–20% больных, а при длительности СД более 15 лет – в 50–70% случаев [14].

Сенсомоторная диабетическая полинейропатия является наиболее распространенным типом диабетической нейропатии и имеет наибольшую медицинскую и социальную значимость. В популяции больных СД, проживающих в Москве, она отмечается более чем у 50% [4]. 16–34% пациентов с СД жалуются на симптомы нейропатической боли, чаще это больные СД 2-го типа, женщины и жители Южной Азии [16, 30, 32]. Симптомы болевой диабетической нейропатии могут быть мучительными, вызывать нарушения сна, беспокойство и нарушать обычный образ жизни пациента [24]. Диабетическая нейропатия значительно снижает качество жизни пациентов и является одной из главных причин инвалидизации больных, тем самым приводя к увеличению расходов на здравоохранение [30]. Установлено, что от 40 до 70% всех нетравматических ампутаций происходит у больных СД, поэтому крайне важно вовремя диагностировать нейропатию и принять соответствующие меры профилактики и лечения [3].

Лечение пациентов с диабетической полинейропатией базируется на 3 основных принципах: контроль уровня глюкозы, других метаболических нарушений и коррекция факторов риска, патогенетическая терапия и симптоматическое лечение. Патогенетическая терапия направлена на лежащие в основе патофизиологические процессы для предотвращения повреждения нервных волокон и замедления прогрессирования диабетической полинейропатии. Симптоматическое лечение используется для купирования болевого синдрома и нормализации физического и психологического состояния [1, 30].

Патогенез диабетической полинейропатии сложен и является результатом взаимодействия многих факторов, к которым относятся различные метаболические, сосудистые, аутоиммунные, генетические и другие нарушения [8].

В настоящее время модель развития диабетической нейропатии представляет собой многостадийный процесс, включающий целый каскад патогенетических механизмов:

1. Активизация полиолового пути превращения глюкозы с помощью фермента альдозоредуктазы, снижение активности Na^+/K^+ -АТФазы. Повышение активности альдозоредуктазы сопровождается увеличением образования и накоплением в клетке осмотически активных субстратов, таких как сорбитол и фруктоза [5, 14]. Полиоловый путь активируется только в условиях гипер-

гликемии. Сорбитол, являясь мощным осморегулятором, накапливается в тканях, в т. ч. в шванновских клетках, вызывая их отек, набухание и гибель. Активизация полиолового пути трансформации глюкозы может влиять на состояние интраневрального кровотока, приводя к его снижению, развитию хронической гипоксии и, как следствие, к структурным изменениям нервов, что ведет к нарушению нейрональных функций [8].

Накопление сорбитола также приводит к уменьшению содержания мио-инозитола и тиамина в нерве, снижению активности мембранной Na^+/K^+ -АТФазы [4]. Снижение активности Na^+/K^+ -АТФазы вызывает задержку натрия и жидкости, отек миелиновой оболочки, снижение числа глиальных клеток аксонов и дегенерацию периферических нервов. Уменьшение уровня мио-инозитола приводит к снижению синтеза фосфоинозитола (компонента мембран нервных клеток), что способствует в конечном итоге снижению энергетического обмена и нарушению проведения нервного импульса [10, 11].

Повышение активности альдозоредуктазы препятствует образованию NO, что приводит к нарушению кровоснабжения нервов. Помимо сорбитола и оксида азота в развитии диабетической нейропатии участвуют простагландины, нарушение метаболизма которых вызывает нарастание тканевой гипоксии. Снижение синтеза простагландинов, являющихся сильными вазодилататорами, приводит к сужению интраневральных сосудов, агрегации тромбоцитов, нарастанию микроваскулярной ишемии и эндоневральной гипоксии. Кроме того, некоторые простагландины снижают ноцицептивный порог и участвуют в генерации болевого импульса [8].

2. Неэнзиматическое гликирование белков. В основе данной теории патогенеза диабетической нейропатии лежит способность глюкозы, фруктозы и галактозы вступать в реакции гликозилирования с аминокислотами белков, липидными структурами и нуклеиновыми кислотами [14]. Такое взаимодействие приводит к образованию конечных продуктов избыточного гликирования (advanced glycation end products, AGEs). Ключевой характеристикой AGEs является их способность взаимодействовать с белками цитоскелета нейронов, базальных мембран, миелина и ряда других клеточных структур, что ведет к демиелинизации, эндоневральной гипоксии, нарушению регенерации нейронов, аксональной атрофии, нарушению аксонального транспорта и, наконец, к дегенерации нейронов.

Надо отметить, что повышение уровня конечных продуктов гликирования происходит экзогенным и эндогенным путем. В первом случае – с пищей, подвергшейся высокотемпературной кулинарной обработке, а также вследствие курения. Эндогенный путь образования AGEs связан с гипергликемией [4].

3. Нарушение обмена жирных кислот. Характерны нарушение обмена гамма-линоленовой и арахидоновой кислот и, как следствие, изменение метаболизма вазо-

активных субстанций, ведущее к снижению эндоневрального кровотока.

4. Нейротрофические нарушения. Нарушение синтеза нейротрофических факторов и/или их рецепторов [14].

5. Оксидативный стресс. Состояние хронической гипергликемии приводит к избыточному образованию свободных радикалов, повреждению белковых и липидных структур нейронов, нарушению энергетического обмена нейронов, развитию хронической эндоневральной гипоксии и снижению проводимости. Избыточное образование продуктов перекисного окисления оказывает повреждающее действие на уровне нейронов непосредственно или опосредованно через нарушение интраневрального кровотока, поскольку эндотелий сосудов особенно чувствителен к их действию. Увеличение продукции свободных радикалов сопровождается снижением эффективности эндогенных антиоксидантных защитных систем. Патологические нарушения формируют замкнутый круг. Эндоневральная микроангиопатия и аксональная гипоксия ведут к усилению окислительного стресса, который в свою очередь может индуцировать нейроваскулярные дефекты. Условиями для избыточного образования свободных радикалов являются: гипоксия, снижение антиоксидантной защиты, аутоокисление глюкозы, активизация полиолового шунта [14, 15].

Формирующиеся метаболические нарушения ведут к функциональным изменениям и нейрофизиологическим отклонениям. Прогресс процесса выражается в развитии структурных изменений нейронов и нейрональном апоптозе [5].

Многофакторный характер патогенеза диабетической нейропатии делает обоснованными различные подходы к лечению этой патологии. Основное проявление СД – хроническая гипергликемия, которая индуцирует цепь метаболических нарушений в органах и тканях, поэтому первостепенное значение в лечении осложнений СД, в т. ч. диабетической нейропатии, имеет коррекция углеводного обмена. В случаях острой гипергликемической болевой полинейропатии восстановление эугликемического состояния приводило к регрессу неврологической симптоматики [8]. Связь между хронической гипергликемией и диабетической нейропатией была установлена в нескольких наблюдательных исследованиях [29, 30].

Результаты мультицентрового рандомизированного исследования (Diabetes Control and Complications Trial – DCCT), а также проспективного исследования больных СД в Великобритании (United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS) показали роль хронической гипергликемии в развитии поздних осложнений этого заболевания. По данным DCCT, интенсивная инсулинотерапия снижает риск развития клинических проявлений нейропатии у больных СД 1-го типа на 64% через 5 лет от начала строгого метаболического контроля [8]. Точно так же Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications продемонстрировало снижение частоты нейропатии у больных СД 1-го типа, получавших интенсивную инсулинотерапию [17, 30]. У пациентов с СД 2-го типа роль активизации контроля гликемии в предотвращении и лечении диабетической нейропатии представляется менее ясно, т. к. исследования показывают противоречивые результаты.

Недавний метаанализ рандомизированных контролируемых исследований не обнаружил значительную пользу интенсивного контроля гликемии в снижении нейропатии у пациентов с СД 2-го типа [20, 30]. Этот вывод был поддержан данными Кохрановского обзора, ко-

торый не продемонстрировал значительного улучшения нейропатии у пациентов с СД 2-го типа за счет интенсивного контроля гликемии [23, 30]. Тем не менее большинство исследований, проведенных у больных с СД 2-го типа, не были специально разработаны для исследования эффекта интенсивного контроля гликемии на диабетическую полинейропатию и включали только элементарную оценку нейропатии [30].

Не всегда удается достигать и поддерживать целевые значения гликемии. Жесткий контроль показателей углеводного обмена у многих пациентов недостижим, т. к. сопровождается увеличением частоты гипогликемических состояний, которые, в свою очередь, могут стать причиной развития нейропатии. Потому также необходима коррекция патобиохимических процессов, индуцированных гипергликемией [4, 8].

С учетом важного значения в патогенезе диабетической нейропатии активизации полиолового пути превращения глюкозы с помощью фермента альдозоредуктазы для предотвращения данного осложнения были предложены ингибиторы этого фермента. Ряд этих препаратов были исследованы, но большинство из них показали значительные побочные эффекты и ограниченную эффективность [19, 28]. Ингибитор альдозоредуктазы эпалрестат показал улучшение нейропатических симптомов у пациентов с приемлемым профилем безопасности. Трехлетнее рандомизированное исследование подтвердило превентивную роль эпалрестата в развитии диабетической нейропатии [26, 30].

В последнее время накоплено много данных о важной роли AGEs в этиологии диабетической периферической нейропатии. В условиях гипергликемии конечные продукты гликирования аккумулируются в периферических нервах пациентов, страдающих СД. Применение препаратов, способствующих снижению образования AGEs, улучшает нервную проводимость и восстанавливает нейрональное кровоснабжение. Доказано, что образованию AGEs препятствует тиаминзависимый фермент транскетолаза – энзим, редуцирующий пентозофосфатный путь метаболизма глюкозы. Введение тиамина позволяет значительно увеличить активность этого фермента и направить глюкозу по пентозофосфатному пути, тем самым предотвратить ее поступление в пути альтернативного метаболизма и, следовательно, избежать поражения нейронов [4, 7, 12].

Кроме этого, тиамин (витамин В₁), в организме человека в результате процессов фосфорилирования превращаясь в кокарбоксылазу, которая является кофактором, участвует во многих ферментных реакциях, играет важную роль в углеводном, белковом и жировом обмене, активно участвует в процессах проведения нервного возбуждения в синапсах [11]. Тиамин уменьшает дегенеративные процессы в нервном волокне, улучшает кровоток в тканях, увеличивает количество АТФ [2]. Кроме тиамина для лечения диабетической полинейропатии используются также и другие витамины. У диабетиков риск развития гиповитаминоза намного выше, чем у людей без данного заболевания. Причиной этого служит контроль уровня глюкозы крови, требующий постоянного строгого соблюдения диеты, что может приводить к несбалансированному поступлению витаминов [5]. При СД имеется дефицит многих витаминов и микроэлементов, однако для лечения диабетической полинейропатии наиболее важную роль играет устранение дефицита витаминов группы В, которые также называют нейротропными. Данные витамины являются кофакторами, участвующими в различных биохимических процессах, улучшают энергетику нервной

клетки, препятствуют образованию конечных продуктов гликирования белков [11]. Кроме тиамина к нейротропным витаминам также относят пиридоксин и цианокобаламин.

Пиридоксин (витамин В₆) необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы. Он является кофактором более чем для 100 ферментов, а благодаря способности регулировать метаболизм аминокислот нормализует белковый обмен, имеет антиоксидантное действие, увеличивает внутриклеточные запасы магния, также играющего важную роль в обменных процессах нервной системы, поддерживает синтез транспортных белков в осевых цилиндрах. Также участвует в биосинтезе многих нейромедиаторов, таких как допамин, норадреналин, адреналин, гистамин и γ -аминомасляная кислота. Дефицит пиридоксина приводит к возникновению дистальной симметричной, преимущественно сенсорной, полинейропатии, проявляющейся ощущением онемения и парестезиями в виде «покалывания иглами» [11, 12].

Цианокобаламин (витамин В₁₂) необходим для нормального кроветворения и созревания эритроцитов, также участвует в ряде биохимических реакций, обеспечивающих жизнедеятельность организма: в переносе метильных групп (и других одноуглеродистых фрагментов), в синтезе нуклеиновых кислот, белка, в обмене аминокислот, углеводов, липидов. Оказывает благоприятное влияние на процессы в нервной системе (синтез нуклеиновых кислот и липидный состав цереброзидов и фосфолипидов). Коферментные формы цианокобаламина – метилкобаламин и аденозилкобаламин необходимы для репликации и роста клеток [11]. В процессе профилактики и лечения диабетической полинейропатии важно учитывать также особенности (фармакологические свойства и побочные эффекты) основной терапии СД. Так, на фоне длительного приема метформина в случае лечения СД 2-го типа важно помнить о возможности развития гиповитаминоза В₁₂, что определяет обоснованность профилактики В₁₂-дефицита с помощью цианокобаламина в терапевтических дозах [6].

Для достижения лучшего терапевтического эффекта у больных СД целесообразно применение длительной витаминотерапии. Необходимо, чтобы витаминотерапия носила комплексный характер и максимально учитывала особенности взаимодействия всех витаминов [5].

Однако отдельное применение каждого из витаминов группы В добавляет к лечению еще несколько инъекций или таблеток, что крайне неудобно для пациентов и уменьшает их комплаентность [11]. В связи с этим целесообразно использовать сбалансированные поливитаминные комплексы, где учитываются рациональные взаимодействия витаминов. Одним из таких поливитаминных препаратов для инъекционного применения является Витаксон. Препарат выпускается в инъекционной форме (раствор для в/м инъекций в ампулах по 2 мл, в упаковках по 5 или 10 штук). 1 мл раствора содержит тиамина гидрохлорида – 50 мг, пиридоксина гидрохлорида – 50 мг, цианокобаламина – 0,5 мг. Еще раз необходимо подчеркнуть, что все витамины, входящие в состав данного препарата, являются нейротропными, обеспечивают физиологическую структуру и функцию нервных клеток и препятствуют их повреждению при соматических заболеваниях, в т. ч. и при СД. Также оказывают дополнительное обезболивающее действие. По мнению Е.В. Ших, нейротропный комплекс является эффективным при диабетической нейропатии в отношении не только симптомов, но и функционального состояния нервных волокон [9, 15]. Таким обра-

зом, Витаксон является эффективной комбинацией витаминов группы В, его можно использовать для профилактики и лечения диабетической полинейропатии. Препарат вводят, соблюдая стандартные рекомендации для в/м инъекций. В целях быстрого достижения высоких плазменных концентраций при тяжелых и острых болевых состояниях в течение первых дней вводят по 2 мл 1 р./сут. При легких формах патологии или после уменьшения болевого синдрома прием препарата можно сократить до 2 мл, вводимых внутримышечно 2–3 р./нед. [9, 15].

Еще одним важным звеном патогенеза диабетической полинейропатии является оксидативный стресс. Поэтому назначение препаратов с антиоксидантными свойствами необходимо для лечения таких пациентов. Они уменьшают продукцию свободных радикалов, ограничивая тем самым их повреждающее действие и предупреждая развитие патологического каскада реакций [15]. К препаратам, применяемым с этой целью, в первую очередь относят альфа-липоевую кислоту (АЛК). АЛК при внутривенном назначении является единственным средством патогенетической терапии с подтвержденной эффективностью в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях и в метаанализе (уровень рекомендаций А) [13].

АЛК, также известная как тиоктовая кислота, – это вещество природного происхождения, необходимое для функции различных ферментов окислительного метаболизма. АЛК была обнаружена в 1937 г. Snell, но только в 1951 г. выделена Reed. Первое клиническое применение АЛК было описано в Германии в 1959 г. для лечения острого отравления бледной поганкой. Вскоре после этого те же авторы (Bock E., Schneeweiss J.) описали положительный результат от применения АЛК в лечении нейропатии [25].

Кроме антиоксидантного эффекта АЛК или ее восстановленная форма – дигидролипоевая кислота обладает следующими биологическими свойствами:

- улучшение трансмембранного транспорта глюкозы с активацией процессов окисления глюкозы;
- снижение интенсивности процессов гликозилирования белка;
- снижение концентрации жирных кислот в плазме;
- снижение содержания общего холестерина и его эфиров в крови;
- повышение устойчивости клеток к гипоксии;
- предупреждение ингибирования активности NO;
- уменьшение окисленных форм других антиоксидантов, таких как витамины С, Е и глутатион;
- уменьшение эндотелиальной дисфункции [8, 25].

Благодаря указанным эффектам АЛК может одновременно воздействовать на несколько звеньев патогенеза диабетической полинейропатии [8].

Результаты крупных многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, проведенных в Европе и США, показали высокую эффективность АЛК [27]. Крупное исследование SYDNEY продемонстрировало эффективность АЛК при в/в введении: у пациентов с диабетической полинейропатией отмечалось быстрое и значимое уменьшение выраженности нейропатических симптомов [6, 18]. Внутривенная терапия АЛК способствует не только регрессу клинической симптоматики, но и улучшает объективные показатели функции периферической нервной системы [13]. Ряд исследований продемонстрировали улучшение антиоксидантного статуса при добавлении АЛК к терапии СД даже у пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии [6].

Нейролипон

Тиоктовая кислота

Почувствуй жизнь каждой клеткой

Одним из представителей АЛК является препарат Нейролипон. Препарат вводится в/в медленно в дозе 600 мг, смешанной с 50–250 мл 0,9% раствора хлорида натрия, 1 р./сут. В тяжелых случаях можно вводить до 1200 мг. Инфузионные растворы следует защищать от света, прикрывая их светозащитными экранами (в комплектацию Нейролипона входит светофильтр.) Курс лечения – от 2 до 4 нед. После этого переходят на поддерживающую терапию лекарственными формами АЛК для перорального приема на протяжении 1–3 мес. [9]. При пероральной терапии диабетической нейропатии используются различные схемы и режимы назначения АЛК. В большинстве случаев пероральная суточная доза АЛК составляет 600–1800 мг. Обычно больные хорошо переносят препараты АЛК. Тем не менее у некоторых пациентов могут отмечаться различные нежелательные явления, затрудняющие соблюдение предписанной схемы лечения (изжога, тошнота). Чаше нежелательные побочные реакции наблюдаются при однократном приеме больших доз АЛК. В подобной ситуации для улучшения переносимости АЛК суточную дозу препарата обычно делят на 2–3 приема [13]. Для закрепления эффекта лечения курс терапии АЛК рекомендуется проводить 2 р./год. Для повышения эффективности проводимой терапии препараты АЛК можно сочетать с нейротропными витаминами, которые также эффективно устраняют оксидативный стресс [9]. АЛК и витамины группы В при применении их в терапевтических дозах с учетом описанных механизмов действия, экспериментальных данных и результатов клинических наблюдений могут быть использованы при лечении полинейропатий, как в составе патогенетической терапии, направленной на коррекцию основных механизмов, приводящих к развитию болезни, так и в составе симптоматической и восстановительной терапии. Включение этих препаратов в терапию полинейропатий способствует повышению эффективности и безопасности проводимого лечения [15].

В качестве симптоматической терапии для лечения болевой формы диабетической полинейропатии рекомендуются [6, 21, 31]:

1. Антikonвульсанты: прегабалин (уровень доказательности А), габапентин, вальпроат натрия (уровень доказательности В). Роль топирамата продолжает обсуждаться, т. к. недостаточно данных, подтверждающих его эффективность.

2. Антидепрессанты: трициклический антидепрессант – амитриптилин, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина – венлафаксин и дулоксетин (уровень доказательности В). Применение амитриптилина может быть ограничено в связи с его возможными побочными эффектами. Рекомендуется проводить постепенную титрацию дозы амитриптилина для снижения вероятности развития побочных эффектов. Обсуждается эффективность селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. По результатам ряда исследований пароксетин и циталопрам могут быть эффективны в облегчении боли. Флуоксетин не показал своей эффективности при лечении болевой диабетической полинейропатии.

3. Опиоид трамадол (уровень доказательности В).

4. Нестероидные противовоспалительные препараты (уровень доказательности В).

5. Топические препараты: капсаицин, лидокаин [6, 30].

Монотерапию антikonвульсантами и антидепрессантами следует рассматривать как терапию первой линии, а при недостаточной эффективности возможно назначе-



Лечение диабетической и алкогольной полинейропатии

Формы выпуска: концентрат для приготовления раствора для инфузий 30 мг/мл № 5 ампл. – 10 мл и 20 мл.

Способ применения: 600 мг/сут., в/вен. медленно, с 0,9 % р-ром NaCl.

Формы выпуска: капсулы 300 мг № 30.

Способ применения: 300 – 600 мг 1 раз в сутки за 30 минут до еды (натощак).

Представительство ПАО «Фармак» в России:
121357, Москва, ул. Верейская, 29, стр. 154, 5 эт., оф. 44
Телефон: +7 (495) 269-08-14. Интернет: www.farmak.com.ru
Реклама.

Фармак®

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.
ЗА БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ
ОБРАТИТЕСЬ К ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

ние их комбинаций или сочетание с препаратами второй линии (трамадол, пластырь с лидокаином и др.) [13].

Назначение опиатов при нейропатических болях и сегодня остается предметом дискуссии. У части пациентов с такими болями применение опиатов может обеспечить оптимальное соотношение анальгетической активности и побочных эффектов терапии. Например, пожилые больные переносят опиаты лучше, чем трициклические антидепрессанты и многие антиконвульсанты. Однако при лечении нейропатических болей опиаты не могут быть препаратами первого выбора; при наличии показаний можно временно рекомендовать лишь трамадол [14].

Для лечения болевого синдрома также могут использоваться местные формы капсаицина или лидокаина. Капсаицин представляет собой активное вещество, содержащееся в красном жгучем чилийском перце, которое истощает запасы субстанции Р в терминалях сенсорных волокон. Применяется местно в виде кремов и гелей, содержащих ряд дополнительных компонентов (вытяжка кайенского перца, охлаждающие добавки), 3–4 р./сут. На фоне использования капсаицина возможно временное усиление болевой симптоматики с постепенным ослаблением к концу 2–3 нед. лечения. Помимо капсаицина можно применять 2,5% и 5% гели лидокаина [14].

Делая выводы, можно сказать, что только комплексное лечение, включающее в себя контроль метаболических нарушений, патогенетическую терапию и симптоматическую терапию болевого синдрома, будет способствовать замедлению прогрессирования диабетической полинейропатии и улучшению качества жизни пациентов.

Литература

1. Азимова Ю.Э. Диабетическая полинейропатия: подходы к терапии // Фарматека. 2004. № 12.
2. Аксрачкова Е.С. Мильгамма в неврологической практике // Фарматека. 2010. № 10.
3. Аметов А.С., Солуянова Т.Н. Эффективность тиоктовой кислоты в лечении диабетической полинейропатии // Русский медицинский журнал. 2008. № 28. С. 1870–1876.
4. Антонова К.В. Диабетическая полинейропатия: возможности патогенетического воздействия // Русский медицинский журнал. 2011. № 13. С. 816–821.
5. Воробьева А.А. Диабетическая нейропатия: некоторые вопросы распространенности, патогенеза и лечения // Русский медицинский журнал. 2009. № 11. С. 47–751.
6. Головачева В.А., Строков И.А. Лечение диабетической и алкогольной полинейропатий: возможности и перспективы фармакотерапии // Русский медицинский журнал. 2014. № 16. С. 1193–1198.
7. Гурьева И.В. Новые возможности применения бенфотиамина для предупреждения сосудистых осложнений сахарного диабета // Русский медицинский журнал. 2005. № 15. С. 999–1003.
8. Зиновьева О.Е. Антиоксидантная терапия диабетической невропатии // Русский медицинский журнал. 2006. № 9. С. 647–652.
9. Лукьянчиков В.С. Диабетическая невропатия // Русский медицинский журнал. 2015. № 10. С. 542–549.
10. Подачина С.В., Мкртумян А.М. Мильгамма композитум – препарат выбора в лечении диабетической нейропатии. Русский медицинский журнал. 2008. № 28. С. 1887–1892.
11. Редькин Ю.А. Диабетическая нейропатия: диагностика, лечение и профилактика // Русский медицинский журнал. 2015. № 8. С. 446–450.
12. Скороходов А.П., Полянская О.В. Мильгамма композитум: спектр применения в современной неврологии // Русский медицинский журнал. 2014. № 10. С. 782.
13. Храмлилин В.Н. Диабетическая полинейропатия. Обзор современных рекомендаций // Русский медицинский журнал. 2012. № 32. С. 1580–1585.
14. Храмлилин В.Н., Демидова И.Ю. Симптоматическая терапия болевого синдрома при диабетической периферической полинейропатии // Фарматека. 2004. № 12.
15. Ших Е.В., Махова А.А., Еременко Н.Н. Место витаминов группы В и липоевой кислоты в фармакотерапии полинейропатий // Русский медицинский журнал. 2015. № 11. С. 674–680.
16. Abbott C., Malik R., Van Ross E. et al. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community based diabetic population in the U.K. // Diabetes Care. 2011. Vol. 34. P. 2220–2224.
17. Albers J., Herman W., Pop-Busui R. et al. Effect of Therapeutic Advances in Chronic Disease 6(1) 24 [http://taj.sagepub.com/prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial \(DCCT\) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications \(EDIC\) Study](http://taj.sagepub.com/prior%20intensive%20insulin%20treatment%20during%20the%20Diabetes%20Control%20and%20Complications%20Trial%20(DCCT)%20on%20peripheral%20neuropathy%20in%20type%201%20diabetes%20during%20the%20Epidemiology%20of%20Diabetes%20Interventions%20and%20Complications%20(EDIC)%20Study) // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. P. 1090–1096.
18. Aметов А.С., Барinov А., Dyck P.J. et al. SYDNEY Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. P. 770–776.
19. Boulton A., Kempler P., Aметов А., Ziegler D. Whither pathogenetic treatments for diabetic polyneuropathy? // Diabetes Metab. Res. Rev. 2013. Vol. 29. P. 327–333.
20. Boussageon R., Bejan-Angoulvant T., Saadatian-Elahi M. et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: metaanalysis of randomised controlled trials // BMJ. 2011. Vol. 343. d4169.
21. Bril V., England J., Franklin G.M. et al. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy. Report of American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation // Neurology. 2011. Vol. 76. P. 1758–1765.
22. Callaghan B., Cheng H., Stables C. et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments // Lancet Neurol. 2011. Vol. 11. P. 521–534.
23. Callaghan B., Little A., Feldman E., Hughes R. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy // Cochrane Database Syst. Rev. 6: CD007543. 2012.
24. Galer B., Ganas A., Jensen M. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life // Diabetes Res. Clin. Pract. 2000. Vol. 47. P. 123–128.
25. Gomes Marilia Brito, Negrato Carlos Antonio. Alpha-lipoic acid as a pleiotropic compound with potential therapeutic use in diabetes and other chronic diseases // Diabetology & Metabolic Syndrome. 2014. Vol. 6. P. 80.
26. Hotta N., Akanuma, Y., Kawamori R. et al. Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy: the 3-year, multicenter, comparative Aldose Reductase Inhibitor-Diabetes Complications Trial // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. P. 1538–1544.
27. Kasznicki J. Advances in the diagnosis and management of diabetic distal symmetric polyneuropathy // Arch. Med. Sci. 2014. Vol. 10. № 2. P. 345–354.
28. Oates, P.J. Polyol pathway and diabetic peripheral neuropathy // Int. Rev. Neurobiol. 2002. Vol. 50. P. 325–392.
29. Oyibo S., Prasad Y., Jackson N. et al. The relationship between blood glucose excursions and painful diabetic peripheral neuropathy: a pilot study // Diabet. Med. 2002. Vol. 19. P. 870–873.
30. Saad Javed, Ioannis N. Petropoulos, Uazman Alam and Rayaz A. Malik. Treatment of painful diabetic neuropathy // Therapeutic Advances in Chronic Disease. 2015. Vol. 6(1). P. 15–28.
31. Tesfaye S., Boulton A.J.M., Dyck P.J. et al. Diabetic neuropathies: updates on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments on behalf of the Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. P. 2285–2293.
32. Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T., Meisinger C., Mielck A. and KORA Study Group. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3 // Pain Med. 2009. Vol. 10. P. 393–400.

Карбапенемы (дорипенем) в терапии интраабдоминальных инфекций

Профессор С.А. Шляпников, к.м.н. Н.Р. Насер, Л.Н. Попенко

ГБУ "Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе"

Для цитирования. Шляпников С.А., Насер Н.Р., Попенко Л.Н. Карбапенемы (дорипенем) в терапии интраабдоминальных инфекций // РМЖ. 2015. № 26. С. 1543–1548.

Вопросы лечения осложненных форм интраабдоминальных инфекций (ИАИ) остаются серьезной проблемой неотложной хирургии, несмотря на существенный прогресс в хирургии, анестезиологии и реаниматологии, фармакологической отрасли [1]. Отчасти это связано с увеличением доли населения пожилого и старческого возраста и, соответственно, более тяжелым течением заболеваний у данной категории пациентов, существенно более высокой частотой развития осложнений, большей летальностью. Отчасти свой вклад в актуальность проблемы лечения тяжелых форм хирургической ИАИ вносит и изменившийся характер микрофлоры, а именно возрастающая резистентность возбудителей к антимикробным средствам. Рост антибиотикорезистентности (АР) возбудителей ИАИ, как и многих иных инфекций, является естественным эволюционным процессом повышения с течением времени резистентности микроба к антибиотику. Проблема заключается в прогрессивном нарастании скорости данного явления, приведшего к появлению штаммов возбудителей актуальных для человека инфекций, резистентных ко всем имеющимся на данный момент антибактериальным средствам (панантибиотикорезистентные микроорганизмы). При этом качественно новых антимикробных препаратов, которые бы решили проблему панантибиотикорезистентных микроорганизмов, в ближайшее время на отечественном и мировом рынке не ожидается [2].

В качестве одной из причин усиления скорости нарастания резистентности микрофлоры к антибиотикам мировым медицинским сообществом называется нерациональное применение антимикробных средств. Уже в 2001 г. Всемирная организация здравоохранения заявляла о том, что в 75% случаев антибиотики в мире применяются нерационально [3]. Последнее включает в себя: применение препарата без показаний; назначение неадекватной терапии, т. е. антибиотика, не соответствующего возбудителю, не в должной дозе или режиме введения, применение неоправданно длительных курсов или, наоборот, коротких. В результате в типичных клинических ситуациях практикующие врачи столкнулись с тем, что стандартные схемы эмпирической антибактериальной терапии (АБТ) оказываются неэффективными, требуется замена на препараты или комбинации препаратов с более широким спектром действия, зачастую из категории препаратов резерва. Теряется время, что крайне важно в случаях тяжелых инфекционно-воспалительных процессов, при сепсисе [4].

Получаемые в ходе микробиологического исследования в лучшем случае через 48 ч результаты влекут за собой смену схемы АБТ, но это уже мало влияет на результаты лечения – работами многих авторов доказано, что для снижения летальности важна своевременно назначенная адекватная АБТ. Для тяжелого сепсиса, абдо-

минального сепсиса в данной ситуации важны первые 6 ч. Вследствие позднее назначенной адекватной АБТ хуже прогноз, больше летальность. При септическом шоке значимость своевременно назначенной адекватной АБТ еще более наглядна – ее задержка более чем на 6 ч приводит к 5-кратному снижению выживаемости. При этом далее каждый час задержки назначения адекватной АБТ снижает выживаемость на 7,6% [5].

Одной из актуальных проблем на пути адекватного назначения антибиотиков стало появление у энтеробактерий – основных причинно-значимых возбудителей ИАИ – способности к продукции бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС), ферментов, разрушающих антибиотики цефалоспоринового ряда. Вначале это отразилось на возможностях лечения инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии, где цефалоспорины 3-го и 4-го поколений были основными антимикробными средствами, с их помощью успешно решались проблемы госпитальных инфекций. Впоследствии, разумеется, это стало проблемой не только отделений интенсивной терапии, но и отделений общего профиля, куда в случае стабилизации состояния переводились пациенты для продолжения лечения. Более того, в настоящее время энтеробактерии, продуцирующие БЛРС, становятся причинно-значимыми возбудителями внебольнично развившихся инфекций, в частности ИАИ. Отечественные исследователи уже в 2011 г. отмечали, что число таких наблюдений составляет практически 20% среди пациентов с внебольничными ИАИ [2, 6]. В данной ситуации наиболее надежной схемой эмпирической АБТ является назначение карбапенемов. Возможно также применение фторхинолонов и аминогликозидов, но данные результатов международных и национальных исследований по изучению АР возбудителей грамотрицательных инфекций показали ассоциированное со способностью к продукции БЛРС снижение активности антибиотиков как класса фторхинолонов, так и класса аминогликозидов. В связи с этим указанные антибиотики не могут рассматриваться как абсолютно надежные в отношении БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий [7].

Как правило, в большинстве случаев выявления БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий у пациентов с внебольничными инфекциями в анамнезе имеются указания на определенные обстоятельства – это в основном пожилые пациенты, в анамнезе у которых наличие хронической, тяжелой соматической патологии (чаще в стадии декомпенсации: сердечно-сосудистая либо дыхательная недостаточность, сахарный диабет, печеночная или почечная недостаточность, хронический перитонеальный или гемодиализ), онкологические или онкогематологические заболевания, по поводу которых пациенты получали глюкокортикоидную или цитостатическую терапию, химиотерапия в анамне-

зе, эпизоды амбулаторного и/или стационарного лечения, прием антибактериальных препаратов [8, 9]. В плане риска носительства АР штаммов отмечаются ситуации врожденного или приобретенного иммунодефицита, ВИЧ-инфекция. Также к категории пациентов, у которых велика вероятность выявления проблемных по АР возбудителей амбулаторных инфекций, относятся пациенты домов престарелых [10].

В связи с актуальностью проблемы своевременного назначения адекватной АБТ и фактом нарастания, по международным и национальным данным, уровня АР основных, актуальных для многопрофильного стационара возбудителей в Санкт-Петербургском НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе было проведено локальное исследование, целью которого было улучшить результаты лечения пациентов с хирургической ИАИ путем создания протоколов эмпирической АБТ, основанных на результатах локального микробного мониторинга и учете факторов риска носительства пациентами штаммов возбудителей, продуцирующих БЛРС [11].

На основании анализа указанных в литературе различных факторов риска носительства АР штаммов с применением метода логистической регрессии было получено, что наиболее значимыми являются возраст старше 70 лет, предшествующие госпитализации и АБТ в течение последних 3 мес. для внебольничных инфекций, тяжелый сепсис, септический шок. Полученные данные по зависимости выделения АР штаммов от места возникновения инфекции (внебольничная или госпитальная) и сроков пребывания в стационаре уже в который раз подтверждают известную ис-

тину о проблеме лечения нозокомиальных инфекций в связи с высокой этиологической значимостью устойчивых к антибиотикам штаммов возбудителей, и это непременно должно отражаться в практических рекомендациях по АБТ [11]. Результаты микробного мониторинга, в том числе и чувствительность к антимикробным препаратам, приведены в таблице 1 и рис.1–4. Как видно из представленных данных, кишечная палочка (*E. coli*) остается ведущим возбудителем внебольничных ИАИ (69%) и значимым – при госпитальных.

Почти все госпитальные штаммы грамотрицательных микроорганизмов являются продуцентами БЛРС, и становится значимой также устойчивость к карбапенемам: всего БЛРС-продуцентов, в т. ч. с ассоциированной резистентностью к аминогликозидам и фторхинолонам, при внебольничных ИАИ – 17 штаммов (14%), при нозокомиальных – 29 штаммов (76%). Устойчивость к карбапенемам: при внебольничных ИАИ – 3 штамма (2,5%), при нозокомиальных – 10 штаммов (26%) (табл. 2). Как видно из полученных данных, для госпитальных штаммов характерна полирезистентность – устойчивость к нескольким группам антимикробных средств, в то время как при внебольничных инфекциях в случае выявления АР чаще встречается изолированная устойчивость к определенному классу антибиотиков.

В случае выделения при госпитальных ИАИ грамположительной флоры в основном (до 80%) она была представлена метициллин-устойчивым золотистым стафилококком (MRSA), реже – ванкомицин-резистентным энтерококком (VRE) (до 20%).

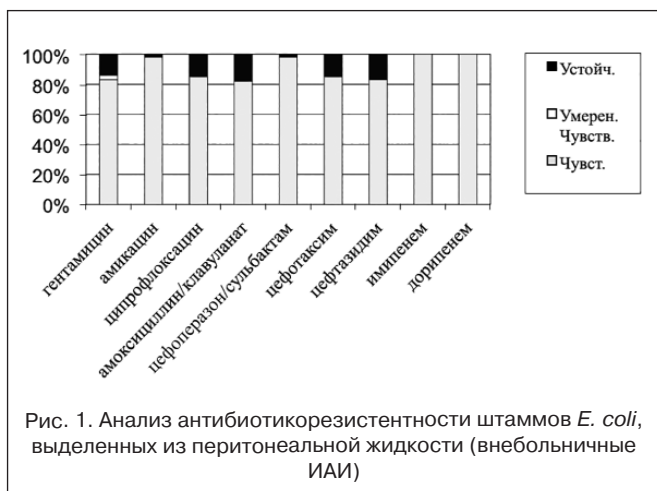


Рис. 1. Анализ антибиотикорезистентности штаммов *E. coli*, выделенных из перитонеальной жидкости (внебольничные ИАИ)

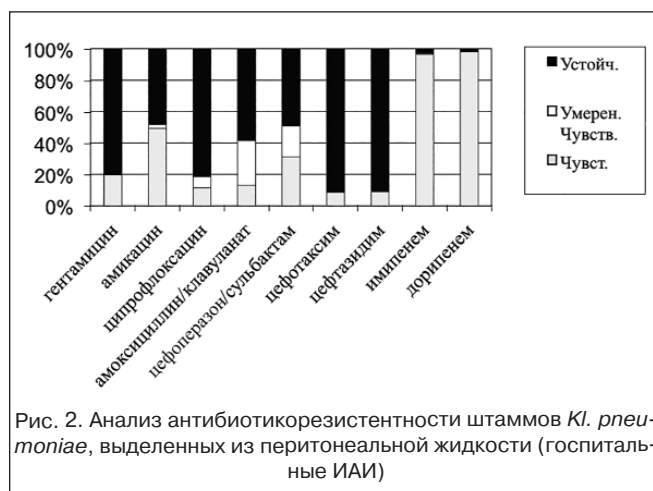


Рис. 2. Анализ антибиотикорезистентности штаммов *Kl. pneumoniae*, выделенных из перитонеальной жидкости (госпитальные ИАИ)

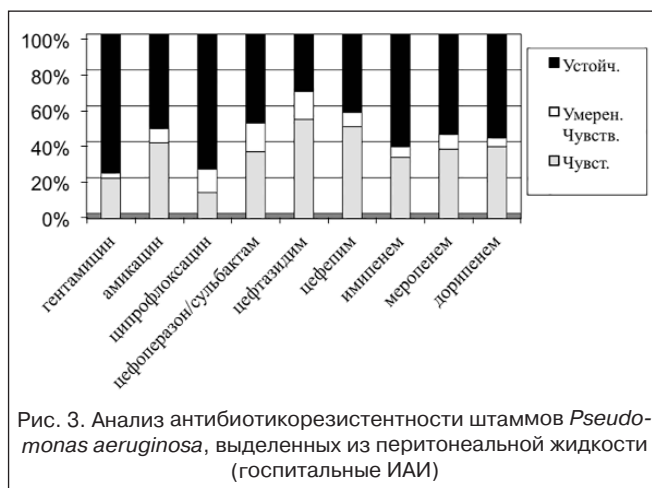
Таблица 1. Микроорганизмы, выделенные из очага при ИАИ

Микроорганизм	Природа инфекции		Итого
	внебольничная	внутрибольничная	
<i>E. coli</i>	83 (69%)	10	91
<i>Kl. pneumoniae</i> , <i>Kl. oxytoca</i>	12	12	24
<i>Enterobacter cloacae</i>	5	0	5
<i>Pr. mirabilis</i>	1	1	2
<i>Serratia marcescens</i>	0	6	6
<i>Morganella morganii</i>	0	1	1
<i>Ps. aeruginosa</i>	11	1	12
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3	7	10
<i>Citrobacter spp.</i>	4	0	4
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1	0	1
<i>Enterococcus spp.</i>	3	2	5
<i>Staph. aureus</i>	0	2	2
Всего:	121	42	165

На основе полученных данных были разработаны стратифицированные протоколы (разделение групп пациентов на основе риска носительства АР штаммов возбудителей) эмпирической АБТ наиболее значимых инфекционно-воспалительных патологий (прежде всего ИАИ как наиболее актуальных для многопрофильного стационара, работающего в режиме скорой помощи), в которых были представлены конкретные схемы эмпирической АБТ для отдельных групп пациентов в зависимости от риска носительства АР штам-

Таблица 2. Результаты анализа профиля антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей ИАИ разного происхождения (вне- и внутрибольничного)

Виды устойчивости	Внебольничная, n=118	Внутрибольничная, n=38
Чувствительные	93	0
Продуценты БЛРС	5	4
БЛРС + устойчивость к аминогликозидам	0	14
БЛРС + устойчивость ко фторхинолонам	4	2
БЛРС + устойчивость к аминогликозидам и фторхинолонам	8	9
Устойчивость ко фторхинолонам	2	0
Устойчивость к аминогликозидам	1	0
Устойчивость к аминогликозидам и фторхинолонам	6	0
Устойчивость к карбапенемам	3	10



мов («Пособие для врачей по выбору схемы эмпирической антимикробной терапии в клиниках Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», 2012–2014) (табл. 3):

- в группе пациентов молодого возраста с внебольничными инфекциями без риска носительства АР штаммов эффективны традиционные схемы АБТ внебольничных инфекций;

- в группе пациентов с внебольничными инфекциями, но с наличием факторов риска носительства АР штаммов (предшествующие госпитализации и прием антибиотиков в течение 3 мес., возраст старше 70 лет, тяжелый сепсис, септический шок) схема эмпирической АБТ должна включать применение препаратов, активных в отношении АР возбудителей (ингибитор-защищенные пенициллины или карбапенемы без антисинергической активности);

- в группе пациентов с внутрибольничными инфекциями, вызванными госпитальными возбудителями, характеризующимися крайне высокой АР, требуется применение карбапенемов и ингибитор-защищенных цефалоспоринов в комбинации с антибиотиками, активными в отношении метициллин-резистентного золотистого стафилококка или ванкомицин-резистентного энтерококка.

В дальнейшем были изучены клиническая эффективность применения новых протоколов на основе изучения влияния на летальность, развитие осложнений, длительность госпитализации, потребность в смене схем АБТ, состояние локальной АР.

В случае ИАИ на первый план выступали хирургические аспекты, а именно значимость адекватной хирургической санации очага инфекции (радикальность проведенного оперативного пособия) ($p < 0,05$), проведение периоперационной антибиотикопрофилактики ($p < 0,05$). Соответствие назначенного антибиотика и возбудителя

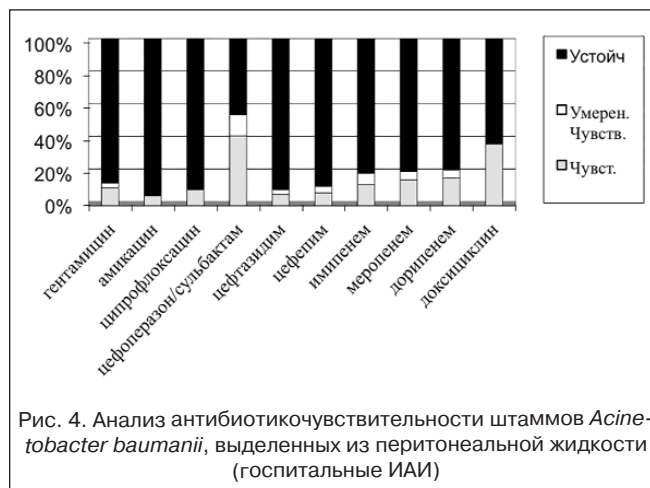


Таблица 3. Число случаев соответствия эмпирически антибактериальной терапии выделенному возбудителю в разных группах (при ИАИ)

Группы пациентов	Природа инфекции	Соответствие антибиотика и микроорганизма		Всего
		Нет (в %)	Да (в %)	
Группа контроля (N1=58)	внебольничная	27 (57)	20 (43)	47
	внутрибольничная	10 (91)	1 (9)	11
	всего	37 (64)	21 (36)	58
Группа исследования (N2=82)	внебольничная	6 (9)	63 (91)	69
	внутрибольничная	3 (23)	10 (77)	13
	всего:	9 (11)	73 (89)	82

Примечание: $p < 0,05$

в этом случае уступает по силе важности радикальности проведенного оперативного пособия и периоперационной антибиотикопрофилактики ($p=0,04$), но в то же время является достоверно значимым для благоприятного исхода (табл. 4).

При изучении и анализе динамики состояния локальной АР госпитальной флоры после внедрения в практику разработанных протоколов эмпирической АБТ были получены данные, показывающие благоприятное влияние предлагаемой методики, а именно: уменьшение доли метициллин-резистентного стафилококка с 90 до 80%; тенденция к повышению чувствительности *Ps. aeruginosa* ко многим группам антибактериальных средств: аминогликозидам, цефоперазон/сульбактаму, антисинегнойным цефалоспорином 3-го поколения (цефтазидиму и цефепиму), карбапенемам, что связано с проводимой политикой ограничения использования антибактериальных средств, обладающих антисинегнойной активностью при внебольничных инфекциях и введением в протокол (формуляр) карбапенема без антисинегнойной активности для лечения тяжелых внебольничных инфекций; также повысилась активность цефоперазона/сульбактама в отношении грамотрицательной флоры: энтеробактерий, ацинетобактера.

Полученные данные позволяют заключить, что оптимизация использования антимикробных средств с применением рекомендуемых принципов формирования протоколов позволяет на практике существенно улучшить микробный пейзаж стационара, снизить уровень АР госпитальной флоры. Уменьшение числа АР штаммов среди госпитальных возбудителей будет опосредованно способствовать уменьшению числа случаев назначения неадекватной АБТ.

В рамках отделения, где проводилось данное исследование (Городской центр по лечению тяжелого сепсиса СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе), существенными моментами являются временной фактор и степень уверенности клинициста в эффективности назначаемых препаратов. В настоящее время фармацевтический рынок стремительно заполняется дженерическими препаратами, и этот процесс будет продолжаться, поскольку более дешевые дженерики дают возможность доступа широких слоев населения к новым высокоэффективным препаратам. К сожалению, по многим фармакоэкономическим параметрам дженерик не всегда равнозначен оригинальному препарату [12–14], что приводит к ухудшению результатов лечения пациентов.

В этой связи возможность использования оригинального препарата – антисинегнойного карбапенема

дориценема (Дорипрекс®) в лечении тяжелой категории пациентов с абдоминальным сепсисом представляется крайне актуальной [15, 16]. Прежде всего это доказанная многочисленными клиническими исследованиями эффективность данного препарата при ИАИ. Подтверждением этого служат результаты метаанализа, в который были включены 6 рандомизированных контролируемых клинических исследований [17]. В них оценивались эффективность и безопасность дориценема при осложненных ИАИ, осложненных инфекциях мочевыводящих путей, нозокомиальной пневмонии и острых инфекциях желчевыводящих путей. По сравнению с другими назначаемыми эмпирически антимикробными препаратами общая эффективность терапии дориценемом была сопоставима по частоте достижения клинического и микробиологического успеха лечения. При сравнении частоты возникновения нежелательных явлений и летального исхода по всем причинам оказалось, что дориценем сопоставим с препаратами сравнения и по частоте развития нежелательных явлений, и по частоте летальности по всем причинам. Результатом проведенного метаанализа явилось заключение, что дориценем является приемлемым и хорошо переносимым вариантом эмпирической АБТ осложненных ИАИ, осложненных инфекций мочевыводящих путей, нозокомиальной пневмонии и острых инфекций желчевыводящих путей [17–19].

Во-вторых, это уверенность в качестве оригинального препарата, а значит, предсказуемость профиля эффективности и безопасности, позволяющая своевременно назначить адекватную АБТ пациенту с тяжелыми формами ИАИ, осложненными сепсисом.

Таблица 4. Анализ факторов, влияющих на исходы (летальность) лечения при ИАИ

Критерии оценки	Коэффициент корреляции	Значимость (p)
Соответствие антибиотика и возбудителя	0,239	$p=0,04$
Проведение периоперационной антибиотикопрофилактики	0,477	$p<0,000$
Развитие местных осложнений	-0,464	$p<0,000$
Развитие генерализованных осложнений	-0,299	$p<0,000$
Радикальность оперативного вмешательства	-0,436	$p<0,000$

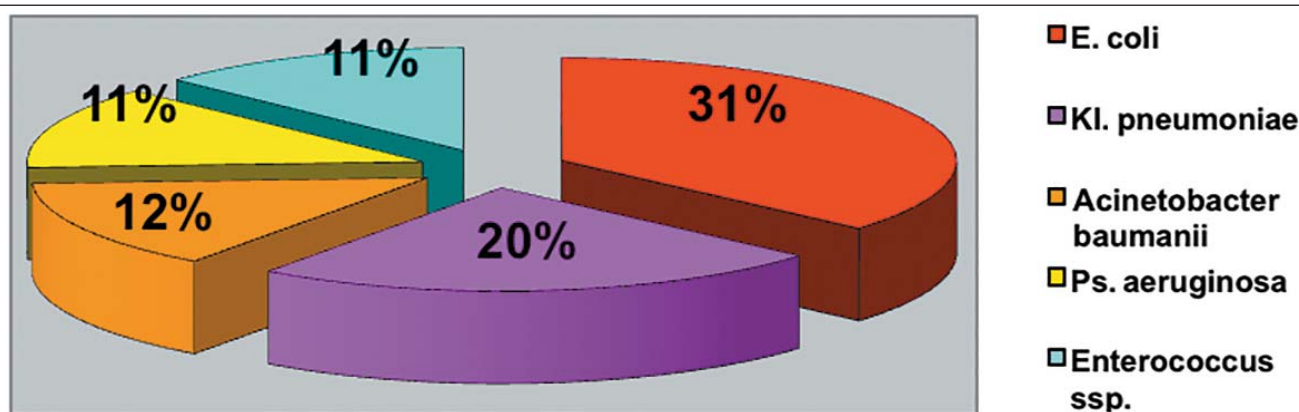


Рис. 5. Структура возбудителей ИАИ (по данным мониторинга в СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 2014)

ДОРИПРЕКС®

Доверьте профессионалам жизнь пациентов

Оригинальный карбапенем для терапии
тяжелых госпитальных инфекций

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Дорипрекс®

Регистрационный номер: ЛСР-004580/08. **Торговое название:** Дорипрекс®. **Международное непатентованное название:** дорипенем. **Лекарственная форма:** порошок для приготовления раствора для инфузий. **Состав.** Один флакон объемом 20 мл содержит: **активное вещество:** дорипенема моногидрат – 521,4 мг (эквивалентно дорипенему – 500 мг). **Показания к применению.** Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к дорипенему микроорганизмами: внутрибольничная (нозокомиальная) пневмония, включая пневмонию, связанную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ). Осложненные интраабдоминальные инфекции. Осложненные инфекции мочевыводительной системы, включая осложненный и неосложненный пиелонефрит и случаи с сопутствующей бактериемией. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к дорипенему или другим карбапенемам, а также к бета-лактамам антибиотикам. Детский возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы.** Внутривенно.

Инфекции	Доза	Частота инфузий	Время инфузии (часы)	Длительность терапии**
Внутрибольничная (нозокомиальная) пневмония, включая связанную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ)	500 мг или 1000 мг	каждые 8 ч	1 или 4*	7-14 дней**
Осложненные интраабдоминальные инфекции	500 мг	каждые 8 ч	1	5-14 дней**
Осложненные инфекции мочевыводительной системы, включая пиелонефрит	500 мг	каждые 8 ч	1	10 дней**§

* Для лечения пациентов с нозокомиальной пневмонией рекомендуются инфузии с дозировкой 500 мг в течение 1 ч. При наличии риска инфицирования менее чувствительными микроорганизмами рекомендуются инфузии в течение 4 ч. Для лечения пациентов с повышенным клиренсом креатинина ($\text{CrCl} \geq 150 \text{ мл/мин}$) или (и) с инфекциями, вызванными грамотрицательными неферментирующими бактериями рекомендуются инфузии с дозировкой 1000 мг в течение 4 ч. Для лечения пациентов со средней степенью почечной недостаточности рекомендуются инфузии с дозировкой 500 мг каждые 8 ч. Для лечения пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности рекомендуются инфузии с дозировкой 500 мг каждые 12 ч.

** Длительность терапии включает возможный переход на соответствующую пероральную терапию после как минимум 3-дневной парентеральной терапии, вызвавшей клиническое улучшение (при переходе на пероральную терапию можно назначать фторхинолоны, пенициллины широкого спектра действия в комбинации с клавулановой кислотой, а также антибиотики любой фармакотерапевтической группы).

§ У пациентов с сопутствующей бактериемией длительность терапии может достигать 14 дней.

Пациенты с нарушением функции почек. У пациентов с клиренсом креатинина $>50 \text{ мл/мин}$ не требуется коррекции дозы. У пациентов со средней степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина от ≥ 30 до $\leq 50 \text{ мл/мин}$) доза дорипенема должна составлять 250 мг каждые 8 ч. У пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина от >10 до $<30 \text{ мл/мин}$) доза должна равняться 250 мг каждые 12 ч. Для пациентов с рекомендуемой дозой 1000 мг каждые 8 ч, в виде 4-часовой инфузии, доза должна быть также скорректирована: при средней степени почечной недостаточности – 500 мг каждые 8 ч, при тяжелой степени почечной недостаточности – 500 мг каждые 12 ч. **Пациенты, находящиеся на диализе.** Рекомендации по дозированию препарата у пациентов, находящихся на длительной заместительной почечной терапии, приведены в полной версии инструкции по применению. **Пожилые пациенты.** У пожилых пациентов, функция почек которых соответствует их возрасту, коррекция дозы не требуется. **Пациенты с нарушением функции печени.** Не требуется коррекции дозы. **Побочное действие.** Очень частое и частое: головная боль, флебит, тошнота, диарея, зуд, сыпь, повышение активности печеночных ферментов, кандидоз слизистой оболочки полости рта, вагинальный кандидоз. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению. **Особые указания.** У пациентов, получающих бета-лактамы антибиотиков, могут возникать серьезные, а иногда и летальные реакции гиперчувствительности (анафилактические реакции). Перед началом лечения дорипенемом пациента необходимо тщательно расспросить о том, наблюдались ли у него ранее реакции гиперчувствительности на другие карбапенемы или на бета-лактамы антибиотиков. В случае возникновения реакции гиперчувствительности на дорипенем его необходимо сразу же отменить и провести соответствующее лечение. Серьезные реакции гиперчувствительности (анафилактический шок) требуют проведения неотложной терапии, включающей введение глюкортикостероидов и прессорных аминов, а также проведение других мер, включающих оксигенотерапию, внутривенное введение жидкостей, а также, при необходимости, антигистаминных препаратов, и поддержание проходимости дыхательных путей. Во время терапии карбапенемами, включая дорипенем, сообщалось о случаях развития судорог (см. раздел «Побочное действие»). В клинических исследованиях дорипенема судороги чаще наблюдались у пациентов с исходными заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС), нарушениями функции почек и при использовании доз, превышавших 500 мг. Псевдомембранозный колит, вызываемый *Clostridium difficile*, может появляться как на фоне длительного применения, так и через 2-3 недели после прекращения лечения; проявляется диареей, лейкоцитозом, лихорадкой, болями в животе. При возникновении этих явлений в легких случаях достаточно отмены лечения и применения ионообменных смол, в тяжелых случаях показано возмещение потери жидкости, электролитов и белка, назначение ванкомицина внутрь или метронидазола. Нельзя применять лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника. Следует избегать длительного лечения дорипенемом для предотвращения избыточного размножения резистентных к нему микроорганизмов. Перед применением препарата рекомендуется провести бактериологическое исследование. Необходимо отобрать соответствующие образцы для проведения бактериологического исследования с целью выделения возбудителей, их идентификации и определения их чувствительности к дорипенему. При отсутствии таких данных эмпирический выбор препаратов следует проводить на основании местных эпидемиологических данных и местной структуры чувствительности микроорганизмов. **Длительная заместительная почечная терапия.** Экспозиция метаболита дорипенем-M-1 у пациентов, находящихся на длительной заместительной почечной терапии, может быть понижена до уровня, для которого нет данных о безопасности применения препарата *in vivo*. Данный метаболит не проявляет микробиологической активности, и другие возможные фармакологические эффекты неизвестны. Поэтому для пациентов, находящихся на длительной заместительной почечной терапии, рекомендуется тщательный мониторинг побочных эффектов. **ИВЛ-ассоциированная пневмония.** Исследование с участием пациентов, госпитализированных в течение не менее 5 дней, у которых диагностирована ИВЛ-ассоциированная пневмония, не подтвердило эффективности 7-дневных курсов дорипенема (по 1 г в виде 4-х часовых инфузий каждые 8 часов), по сравнению с 10-дневными курсами имипенема-циластатина (по 1 г в виде 1-часовых инфузий каждые 8 часов). Обычная продолжительность лечения пациентов с внутрибольничной пневмонией, включая вентиляционно-ассоциированную пневмонию, составляет 7-14 дней и определяется степенью тяжести заболевания, локализацией инфекции и клиническим ответом пациента на лечение (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Дата выпуска рекламы: ноябрь 2015

ООО «Такеда Фармасьютикалс»
119048, Москва, ул. Усачева, д.2, стр. 1
тел.: (495) 933 55 11, факс: (495) 502 16 25.
www.takeda.com.ru



В-третьих, дорипенем является одним из наиболее активных карбапенемов в отношении синегнойной палочки, актуальной в генезе ИАИ (11%) (рис. 5).

Также дорипенем обладает свойством подавлять селекцию мутантных штаммов синегнойной палочки, что делает этот антибиотик крайне перспективным в эру глобального роста АР микрофлоры, вплоть до появления панрезистентных штаммов [20].

К числу положительных отличий дорипенема от имипенема и меропенема, показанных в экспериментальных наблюдениях, относятся ограничение высвобождения эндотоксина и сравнительно лучший иммунный профиль. Меньшее высвобождение липополисахарида в сравнении с таковым пенициллинов, цефалоспоринов и других карбапенемов связано с тем, что у дорипенема отличный от других карбапенемов профиль взаимодействия с пенициллин-связывающими белками, он образует в процессе лизиса микробов филаментозные структуры (процесс сферопластирования), препятствующие одномоментному выбросу в кровь значительного количества эндотоксина [21]. На практике это означает меньший риск или более легкое течение вторичной цитокинемии (эффект Яриша — Герксгеймера), возникающей из-за массовой гибели грамотрицательных микроорганизмов с высвобождением значительного количества липополисахарида под действием бактерицидного антибиотика и клинически протекающего, как бактериальный шок.

Еще одно свойство дорипенема делает его привлекательным в свете растущей резистентности флоры к карбапенемным антибиотикам. В опытах на крысах, в отличие от устойчивости в пробирке, к дорипенему штаммы карбапенемаз-продуцирующих *Kl. pneumoniae* оказались чувствительными после предварительной экспозиции эртапенема, действующего по типу суицидального связывания с карбапенемазами. Это свойство дорипенема представляется крайне перспективным в связи с отсутствием в настоящий момент убедительных (с точки зрения доказательных данных) рекомендаций по лечению инфекций, вызванных устойчивыми к карбапенемам энтеробактерий и неферментирующих микроорганизмов (в основном синегнойной палочки и ацинетобактера) [22, 23].

Заключение: применение препарата дорипенем в практике лечения пациентов с осложненными ИАИ является обоснованным и безопасным, а в случае высокого риска наличия полирезистентных штаммов может иметь некоторые преимущества перед другими карбапенемами. ▲

Литература

1. Перитонит: практическое руководство / под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда, М.И. Филимонова. М.: Литтерра, 2006. 208 с.
2. Козлов Р.С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2011. Т. 13. № 4. С. 322–334.

3. WHO, Anti-microbial resistance <http://www.who.int/trade/glossary/story004/en/> (21.12.2015)
4. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012 // Critical Care Medicine. 2013. Vol. 41. № 2. P. 580–637.
5. Kumar A., Roberts D., Wood K.E., et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. // Crit Care Med 2006. Vol. 34. № 1589–1596.
6. Сидоренко С.В., Резван С.П., Еремина Л.В. и др. Этиология тяжелых госпитальных инфекций в отделениях реанимации и антибиотикорезистентность среди их возбудителей // Антибиотики и химиотерапия. 2005. Т.50. № 2. С. 33–41.
7. Страчунский Л.С. β-лактамазы расширенного спектра – быстро растущая и плохо осознаваемая угроза // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2005. Т. 7. № 1. С. 92–96.
8. Montravers P., Lepape A., Dubreuil L. et al. Clinical and microbiological profiles of community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: results of the French prospective, observational EBIA study // J Antimicrob Chemother. 2009. Vol. 63. № 4. P. 785–794.
9. Sheikhbahaei S., Abdollahi A., Hafezi-Nejad N., Zare E. Patterns of antimicrobial resistance in the causative organisms of spontaneous bacterial peritonitis: a single centre, six-year experience of 1981 samples. // Int J Hepatol. 2015. URL <http://dx.doi.org/10.1155/2014/917856>.
10. Moucha C.S., Clyburn T., Evans R.P., Prokusi L. Modifiable risk factors for surgical site infection // J Bone Joint Surg Am. 2011. Vol. 16. № 4. P. 398–404.
11. Шляпников С.А., Насер Н.Р., Батыршин И.М. Пути оптимизации антибактериальной терапии у больных с вторичным и третичным перитонитом // Инфекции в хирургии. 2012. Т. 10. № 1. С. 16–22.
12. Zuluaga A.F. et al. Application of microbiological assay to determine pharmaceutical equivalence of generic intravenous antibiotics // BMC Clinical Pharmacology. 2009. Vol. 9. № 1. P. 1–11. DOI: 10.1186/1472-6904-9-1.
13. Vesga O. et al. In vitro and in vivo comparison of the anti-staphylococcal efficacy of generic products and the innovator of oxacillin // BMC Infectious Diseases. 2010. Vol. 10. № 153. P. 1–12. DOI: 10.1186/1471-2334-10-153.
14. Rodriguez C.A., Zuluaga A.F. et al. Determination of Therapeutic Equivalence of Generic Products of Gentamicin in the Neutropenic Mouse Thigh Infection Model // BMC ID, PlosOne, May 20, 2010. DOI: 10.1371/journal.pone.0010744.
15. Chahine E.B., Ferrill M.J., Poulakos M.N. Doripenem: a new carbapenem antibiotic // Am J Health Syst Pharm. 2010. Vol. 67 (23). P. 2015–2024.
16. Matthews S.J., Lancaster J.W. Doripenem monohydrate, a broad-spectrum carbapenem antibiotic // Clin Ther 2009. Vol. 31 (1). P. 42–63.
17. Qu X.Y., Hu T.T., Zhou W. A meta-analysis of efficacy and safety of doripenem for treating bacterial infections // Braz J Infect Dis. 2015. Vol. 19 (2). P. 156–162.
18. Lucasti C., Jasovich A., Umeh O., Jiang J., Kaniga K., Friedland I. Efficacy and tolerability of IV doripenem versus meropenem in adults with complicated intra-abdominal infection: a phase III, prospective, multicenter, randomized, double-blind, noninferiority study // Clin Ther. 2008. Vol. 30 (5). P. 868–883.
19. Bassetti M., Merelli M., Temperoni C., Astilean A. et al. New antibiotics for bad bugs: where are we? // Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. 2013. P. 12–22.
20. Tanimoto K., Tomita H., Fujimoto S., Okuzumi K., Ike Y. Fluoroquinolone Enhances the Mutation Frequency for Meropenem-Selected Carbapenem Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*, but Use of the High-Potency Drug Doripenem Inhibits Mutant Formation. // Antimicrob. Agents Chemother. October. 2008. Vol. 52. № 10. P. 3795–3800.
21. Hilliard J.J., Melton J.L., Hall L., Abbanat D., Fernandez J., Ward C.K., Bunting R.A., Barron A., Lynch A.S., Flamm R.K. Comparative Effects of Carbapenems on Bacterial Load and Host Immune Response in a *Klebsiella pneumoniae* Murine Pneumonia Model // Antimicrob. Agents Chemother. Feb. 2011. Vol. 55. № 2. P. 836–844.
22. MacVanea S.H., Crandona J.L., Nichols W.W., Nicolau D.P. Unexpected In Vivo Activity of Cef-tazidime Alone and in Combination with Avibactam against New Delhi Metallo-β-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in a Murine Thigh Infection Model // Antimicrob. Agents Chemother. Nov. 2014. Vol. 58. P. 117007–117009.
23. Camargo J.F., Simkins J., Beduschi T., Tekin A., Aragon L., Perez-Cardona A., Prado C.E., Morris M.I., Abbo L.M. Successful Treatment of Carbapenemase-Producing Pandrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Oct. 2015. Vol. 59. № 10. P. 5903–5908.

Лечение пролежней у малоподвижных пациентов

К.м.н. **Н.Е. Ахтямова**

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

Для цитирования. Ахтямова Н.Е. Лечение пролежней у малоподвижных пациентов // РМЖ. 2015. № 26. С. 1549–1552.

По данным отечественной и зарубежной литературы, частота возникновения пролежней у малоподвижных пациентов составляет от 3 до 40%, достигая 80% у спинальных больных [1–10]. К группе риска возникновения пролежней относятся все люди с ограниченной подвижностью вследствие многообразных причин: заболеваний или травм спинного мозга, параличей, комы, онкологической патологии, длительного послеоперационного периода, продолжительного пребывания в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Во многих работах последних лет пролежни определяются как участки ишемии и некроза тканей вследствие нейротрофических нарушений. Этим подчеркиваются отсутствие иннервации в зоне поражения, низкая резистентность тканей и их слабая репаративная способность [4, 5]. К числу факторов, повышающих риск возникновения пролежней, относятся: пожилой возраст, дефицит питания, мышечная атрофия, курение, недержание мочи или кала, заболевания, сопровождающиеся нарушением микроциркуляции в тканях (облитерирующий атеросклероз, сахарный диабет).

Независимо от причины в основе патогенеза пролежней лежат нарушения трофики и защитных свойств кожи, развивающиеся вследствие тканевой гипоксии. Пролежни обычно развиваются в тех местах, где ткани испытывают интенсивное и продолжительное давление, особенно в области подкожных костных выступов. В лежачем положении у человека наибольшее давление – 40–60 мм рт. ст. испытывают области крестца, ягодиц, пяток и затылка. Согласно результатам экспериментальных исследований, имевших целью количественную оценку сдавливающего действия внешних факторов, установлено, что непрерывное давление 70 мм рт. ст. в течение 2 ч вызывает необратимые изменения в тканях. В то же время при прекращении давления каждые 5 мин в тканях возникают минимальные изменения без каких-либо последствий [5].

В ответ на давление первоначально ишемические изменения вследствие большей чувствительности к гипоксии развиваются прежде всего в мышечном слое над костным выступом. В условиях тканевой гипоксии увеличивается проницаемость капилляров с нарастанием тканевого отека, снижается напряжение кислорода в тканях, развиваются грубые нарушения структуры. Все это в итоге приводит к развитию трофических нарушений, которые впоследствии распространяются по направлению к коже. Последующая травматизация вследствие трения, смещения, мацерации и бактериальная контаминация кожи приводят к быстрому прогрессированию воспаления и некрозу [3–7].

В зависимости от расположения пациента (на спине, на боку, сидя в кресле) места сдавления тканей изменяются. Чаще всего это области ушной раковины, грудного отдела позвоночника, крестца, большого вертела бедренной кости, выступа малоберцовой кости, седалищного бугра, локтя, пяток. Реже пролежни появляются в области затылка, сосцевидного отростка, акромиального отростка лопатки, ости лопатки, латерального мыщелка, пальцев стоп. Наиболее типичной

локализацией пролежней является крестцовая область. Около 36% случаев пролежней у малоподвижных пациентов развивается в этой области, 21% случаев приходится на области ягодиц, 25% – на пяточные области, 2–4% – на другие области [4, 11].

Длительно незаживающая раневая поверхность становится причиной хронической интоксикации, ведущей к анемии, гипопроотеинемии, амилоидозу органов [1, 4, 5]. Являясь входными воротами для инфекции, пролежни часто становятся причиной сепсиса, в 20% заканчивающегося летальным исходом [4]. Летальность у больных с пролежневыми язвами, по данным различных авторов, колеблется в широких пределах – от 21 до 88,1% [1–8].

Течение пролежня подчиняется общим закономерностям раневого процесса, однако имеется и ряд особенностей, связанных с его развитием в условиях нервно-трофической дисфункции. Для определения исходного состояния пролежня и контроля за динамикой лечения оцениваются размер, форма пролежня, характер его краев и дна, состояние окружающих тканей. С целью объективизации данных о выраженности трофических расстройств была разработана классификация пролежней Pressure Ulcer Advisory Panel (1989), согласно которой выделяют 4 стадии пролежня (рис. 1) [9]:

- I стадия – кожный покров без повреждения, эпидермис интактен, отмечается эритема кожи в месте формирования пролежня, сохраняющаяся в течение 30 мин после изменения положения тела;
- II стадия – поверхностный дефект кожи в виде поражения эпидермиса, иногда с захватом дермы, что может проявляться в виде пузыря, который наполнен содержимым бурого цвета, на фоне эритемы кожи или в виде очага воспаления;
- III стадия – поражение кожи на всю ее толщину, образование язв с боковыми карманами; в центре язвенного образования, которое обращено внутрь, отмечаются очаги некроза и формирования свища за счет истончения кожного покрова;

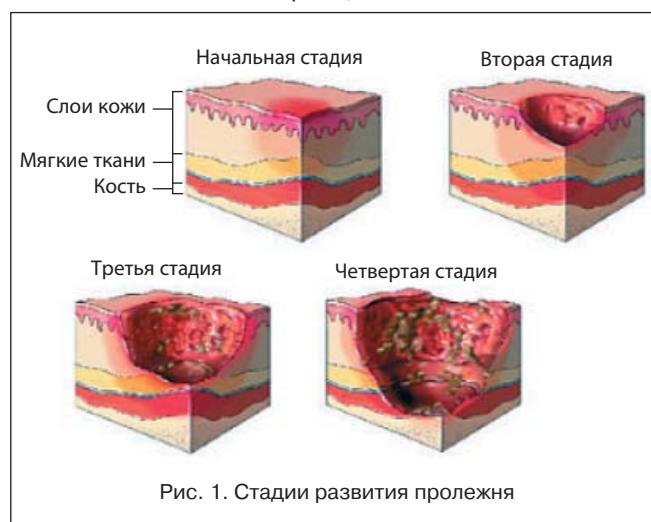


Рис. 1. Стадии развития пролежня

• IV стадия – деструкция кожи и глубже лежащих расположенных тканей; процесс некротизации захватывает подкожные структуры: фасции, мышцы и сухожилия, элементы сустава и костные образования.

В течении заболевания выделяют также этап первичной реакции, некротически-воспалительный этап и этап регенерации.

Проблема лечения пролежней у малоподвижных больных была и остается не только актуальной медицинской, но и социальной проблемой. При развитии пролежневых язв увеличивается продолжительность госпитализации пациента, появляется потребность в дополнительных перевязочных и лекарственных средствах, инструментарии, оборудовании. В ряде случаев требуется хирургическое лечение пролежней. Помимо экономических затрат, связанных с лечением пролежней, нужно учитывать и нематериальные затраты – тяжелые физические и моральные страдания, испытываемые пациентом.

Лечению пролежней посвящено большое количество работ как в отечественной, так и в зарубежной литературе [2–7, 9–11, 13, 14]. В них достаточно глубоко и подробно отражен патогенез развития пролежней, предлагаются многообразные классификации, методы профилактики и лечения, в т. ч. и хирургического, что свидетельствует о сложности и неоднозначности решения данной проблемы.

В лечении пролежней всегда необходим комплексный подход, направленный прежде всего на устранение основных причины – заболевания, вызвавшего появление пролежня, а также факторов, способствующих развитию пролежней. На каждой степени развития пролежня важно проводить профилактику его прогрессирования. Выбор локального лечения пролежней зависит от стадии процесса.

Пациенты с пролежнями I стадии не нуждаются в хирургическом лечении. Главными задачами лечения на этой стадии являются защита раны от инфекции и активная профилактика прогрессирования некротического изменения тканей. С целью предотвращения дальнейшего воздействия повреждающих факторов необходимо переворачивать пациента в кровати каждые 2 ч либо применять специальные средства для уменьшения локального давления на ткани. К последним относятся специальные кровати, матрацы, подушки, заполненные пеной, водой, воздухом, гелем или комбинацией этих материалов, оснащенные системами регулируемого давления и вибрации, обеспечивающие прерывистость давления. Следует соблюдать простые гигиенические правила ухода за лежачими больными, следить за чистотой и состоянием их кожи. Местное лечение формирующейся пролежневой язвы требует грамотного подхода и включает тщательную обработку области измененной кожи средствами, не обладающими ионообменными свойствами (физиологический раствор, камфорный спирт). Данный выбор средств имеет принципиальное значение, поскольку препараты, обладающие ионообменными свойствами (хлоргексидин, йодиол, повидон-йод и др.) нарушают проницаемость клеточных мембран, подавляют защитные функции клеток и создают благоприятные условия для развития микрофлоры и дальнейшего прогрессирования пролежня. После обработки пролежня важно применение средств, улучшающих местное кровообращение и трофическое обеспечение тканей.

Пациенты с пролежнями II стадии также не нуждаются в хирургическом лечении. На этой стадии продолжается проведение активной профилактики прогрессирования некротического изменения тканей, достаточно ограничиться тщательной обработкой пролежневого дефекта, которая заключается в удалении общего загрязнения и эпидермиса в местах образования пузырей. Дезэпителизованные участки кожи (так же как и

на I стадии пролежневого процесса) не следует обрабатывать ионообменными антисептиками. Допустимо промывание раны физиологическим раствором, перекисью водорода. Для эпителизации измененных участков кожи в настоящее время в арсенале врача имеется широкое многообразие повязок, отличающихся по физическим свойствам, химическому составу, добавляемым в них лекарственным веществам [2] для лечения пролежневой раневой поверхности с учетом стадии, наличия или отсутствия некроза, площади поражения. Это и прозрачные пленочные повязки с клеящейся поверхностью, вафельные гидроколлоидные гидрогелевые повязки, полупроницаемые повязки на основе гидрополимера, губчатые повязки с верхним слоем из воздухопроницаемого полиуретана, который препятствует проникновению бактерий и жидкости.

Задачами лечения пролежней III стадии являются предупреждение дальнейшего прогрессирования некротического изменения подкожных тканей и удаление некротических хирургическим путем, очищение пролежневой язвы от гнойного экссудата и остатков некроза, абсорбция отделяемого и предохранение заживающей раны от высыхания. Для местного лечения пролежней на этой стадии существует несколько групп препаратов, применение которых зависит от фазы раневого процесса. На этапе некротически-воспалительных изменений применяют местные антисептики (раствор Бетадина, мирамистин, перекись водорода, хлоргексидин), некротолитические препараты (трипсин, химотрипсин, террилитин, коллагеназа), гиперосмолярные препараты и противовоспалительные средства (гидрокортизон, дексаметазон).

Значительное ослабление неприятного запаха из пролежневых язв достигается применением в качестве перевязочного материала 0,75% метронидазолового геля.

На этапе регенерации применяют стимуляторы репарации тканей (диоксометилтетрагидропиримидин, винилин, цинка гиалуронат, декспантенол).

На IV стадии формирования пролежня происходит глубокий некроз с вовлечением в патологический процесс мышц, сухожилий, суставных капсул и костей. Лечение заключается в некрэктомии, очищении пролежневой раны и стимуляции регенерации заживающей язвы. Медикаментозная терапия схожа с таковой, применяемой при лечении пролежней III стадии. Полное хирургическое иссечение всех мертвых тканей невозможно и нецелесообразно, поскольку точно определить границы некроза довольно сложно. Хирургическое очищение раны проводится с максимально возможным сохранением живых тканей в зонах суставных сумок, сосудисто-нервных пучков [4, 7].

В большинстве развитых стран мира, в т. ч. и у нас, пролежни у малоподвижных больных предпочитают лечить консервативно, что обусловлено экономическими причинами. Другой причиной низкой хирургической активности является высокий процент послеоперационных осложнений, обусловленных плохой подготовленностью пролежня к операции, остеомиелитом подлежащей кости, наличием высокопатогенной флоры, резистентной к большинству антибиотиков, большим натяжением краев раны, недостаточным уходом за больным после операции. В среднем, по данным разных авторов, только 50–75% пролежней после операции заживает первично. В остальных случаях необходима дополнительная, достаточно длительная консервативная терапия или повторная операция [2, 7, 9]. В ведущих клиниках мира, занимающихся проблемой лечения пролежней, пролежни II и III степени лечатся консервативно, операция выполняется только у больных с пролежнями IV степени.

По опыту лечения 695 пациентов с пролежнями различной локализации на фоне повреждения спинного мозга за период 1993–1997 гг. было показано, что основой лечения пролежней IV степени, длительно не заживающих или часто рецидивирующих пролежней II и III степени является оперативное вмешательство, что позволяет в десятки раз быстрее ликвидировать длительно существующие кожные язвы и значительно улучшить качество и продолжительность жизни пациентов [5]. Выбор метода хирургического лечения определяется размерами пролежня. Применяются иссечение пролежня с сопоставлением краев раны, свободная кожная пластика (аутодермопластика), пластика местными тканями, перемещенным кожным или кожно-мышечным лоскутом.

Обязательным условием для хирургического лечения пролежня является его тщательная комплексная предоперационная подготовка, которая может продолжаться от 2–3 мес. до 1 года.

Комплексное применение средств с рациональной антибактериальной терапией позволяет добиться быстрого очищения язвы и стабилизации состояния больного. Особенно эффективны мази на водорастворимой основе, поскольку они позволяют обеспечить выраженный дегидратационный эффект и положительно влияют на процессы заживления. Одним из эффективных антибактериальных препаратов является средство Бетадин, представляющее собой комплекс поливинилпирролидона и йода. Препарат обладает универсальным спектром активности: подавляет грамположительные бактерии, включая энтерококки и микобактерии, грамотрицательные бактерии, в т. ч. псевдомонады, ацинетобактерии, клебсиеллы, протей, споры бактерий, грибы, вирусы, включая вирусы гепатита В и С, энтеро- и аденовирусы, а также анаэробные, спорообразующие и аспорогенные бактерии [14–17].

Бактерицидное действие оказывает за счет образования белковых соединений йодаминов при контакте с белками бактериальной стенки или ферментными белками, в результате чего блокируется жизнедеятельность микроорганизмов. Благодаря большому размеру комплексной молекулы Бетадин плохо проникает через биологические барьеры, поэтому практически не проявляется системное действие йода. Проникновение в ткани на глубину около 1 мм не препятствует нормальным процессам регенерации. За счет постепенного высвобождения йода препараты Бетадина действуют длительно. Препарат выпускается в виде 10% раствора в зеленых пластмассовых флаконах по 30, 120 и 1000 мл; 10% мази в тубе по 20 г [17].

Исследования доказали высокую эффективность препарата Бетадин в сравнении с другими антисептиками (табл. 1) [17, 18].

Таблица 1. Сравнение эффективности препаратов Бетадин и хлоргексидин [17]

Антимикробный спектр	Бетадин	Хлоргексидин
Грамположительные	+++	+++
Грамотрицательные	+++	+
Грибы	+++	+
Вирусы	+++	-
Простейшие	+++	+
Споры	норм t	100°C
Скорость наступления эффекта	< 30 с, > 5 ЛФР ¹	1–2 мин, < 5 ЛФР ¹
Резистентность	–	<i>Proteus</i> <i>E. coli</i> MRSA ²

¹ ЛФР – логарифмический фактор редукции

² MRSA – метициллинрезистентный стафилококк

Бетадин®

АНТИСЕПТИК НОМЕР ОДИН*

№1



Универсальный антисептик с широким спектром действия**

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА БЕТАДИН®

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ: раствор для местного и наружного применения 10%, мазь для наружного применения 10%. **ПОКАЗАНИЯ.** Раствор: Лечение и профилактика раневых инфекций в хирургии, травматологии, комбустиологии, стоматологии; лечение бактериальных, грибковых и вирусных инфекций кожи, профилактика суперинфекции в дерматологической практике; обработка пролежней, трофических язв, диабетической стопы; дезинфекция кожи и слизистых пациентов при подготовке к оперативным вмешательствам, инвазивным исследованиям (пункции, биопсии, инъекции и т.д.); дезинфекция полости рта при стоматологических операциях. Мазь: Бактериальные и грибковые инфекции кожи, ожоги, трофические язвы, пролежни, инфекционные дерматиты, садины, раны. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.**

Повышенная чувствительность к йоду и другим составляющим препарата; нарушение функции щитовидной железы (гипертиреоз); аденома щитовидной железы; герпетический дерматит Дюринга; одновременное применение радиоактивного йода; недоношенные и новорожденные дети. **С осторожностью:** беременность и период кормления грудью, хроническая почечная недостаточность. Применение Бетадина не рекомендуется с 3-го месяца беременности и во время лактации. При необходимости в этих случаях лечение возможно под индивидуальным медицинским контролем.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ. Раствор: Для обработки кожи и слизистых применяют в неразбавленном виде для смазывания, промывания или в качестве влажного компресса.

Мазь: Наружно, на пораженную поверхность мазь наносят тонким слоем 2–3 раза в сутки, можно использовать под окклюзионные повязки. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ.** При частом применении на большой площади раневой поверхности и слизистых оболочках, может произойти системная реабсорбция йода, что может отразиться на тестах функциональной активности щитовидной железы. Реакции повышенной чувствительности к препарату, возможно проявление аллергической реакции (гиперемия, жжение, зуд, отек, боль), что требует отмены препарата. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** В месте применения образуется окрашенная пленка, сохраняющаяся до высвобождения всего количества активного йода, её исчезновение означает прекращение действия препарата. Окраска на коже и тканях легко смывается водой. Не использовать при укусах насекомых, домашних и диких животных. Избегать попадания препарата (мази) в глаза.

* Самый рекомендуемый хирургами местный антисептик на территории РФ в 2014 году. GfK. www.gfk.com (дата последнего доступа 02.11.2015г.)

** Инструкция по применению препарата Бетадин®

Реклама ВПД_02_16_11

РУ № П N015282/02, П N015282/03

ЗАО «Фармацевтический завод «ЭГИС» (Венгрия).

Представительство в России: г. Москва, 121108, ул. Ивана Франко, 8.

Тел: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31,

e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru

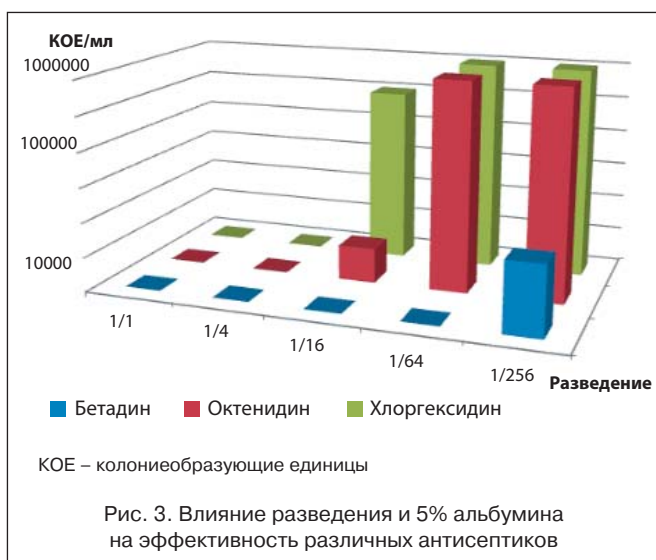
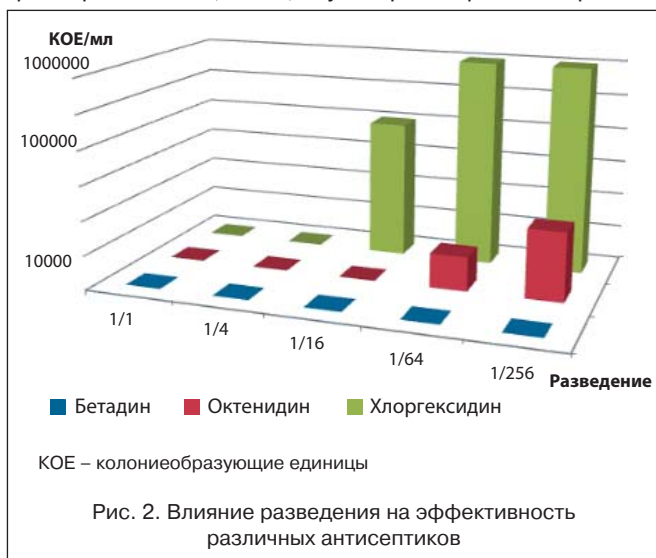


ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА

Бетадин эффективнее других антисептиков подавляет размножение микроорганизмов даже в большом разведении (рис. 2). Физико-химические условия в ране и очаге воспаления (рН, белок, кровь, ферменты) мало влияют на действие Бетадина (рис. 3) [19].

При стационарном лечении пролежней неэффективность консервативной терапии и предоперационной подготовки, а также большинство послеоперационных осложнений, как правило, связаны с высокопатогенной флорой, резистентной к большинству антибиотиков. Исследования 1998 г. подтверждают исключительно высокую эффективность Бетадина в профилактике и лечении инфекционных осложнений, вызванных высокорезистентной патогенной микрофлорой (рис. 4) [17].

В одно из исследований по оценке эффективности применения препарата Бетадин при лечении 156 больных с инфицированными ранами были включены пациенты с пролежнями. Бетадин продемонстрировал эффективность, способствовал отчетливому регрессу воспалительного процесса в течение первых 5–7 сут. На фоне лечения исследуемым препаратом исчезал отек тканей вокруг участка поражения, уменьшалось количество гнойного отделяемого, исчезали или становились менее интенсивными боли в ране, уменьшались размеры ран. При применении Бетадина отмечено снижение обсемененности ран ниже критического уровня – менее 103 КОЕ/г к 7,2 сут. Появление первых грануляций зафиксировано к 10,2 и 13,5 сут. Первые признаки краевой



эпителизации в 1-й группе возникали через 13,9 сут. Клиническое исследование показало, что Бетадин является эффективным средством при лечении инфицированных ран в I–II фазах раневого процесса. Побочных эффектов, таких как аллергические общие и местные реакции, при использовании Бетадина не наблюдалось, препарат хорошо переносился пациентами [13].

Эффективность препарата Бетадин, помимо его применения в терапии пролежней, показана в лечении пациентов с ожогами, трофическими язвами, суперинфекционными дерматитами, вирусными заболеваниями кожи, в т. ч. вызванными вирусом герпеса и вирусом папилломы человека, у гинекологических больных и подтверждена многочисленными клиническими исследованиями [15, 17].

В настоящий момент проблема лечения пролежней у малоподвижных пациентов является трудной задачей. Дифференцированный подход к лечению в зависимости от стадии процесса, а также комбинированный способ ведения ран с использованием сочетанного применения групп препаратов в соответствии с фазой раневого процесса могут быть использованы в клинической практике как эффективный подход к лечению пролежней у малоподвижных больных.

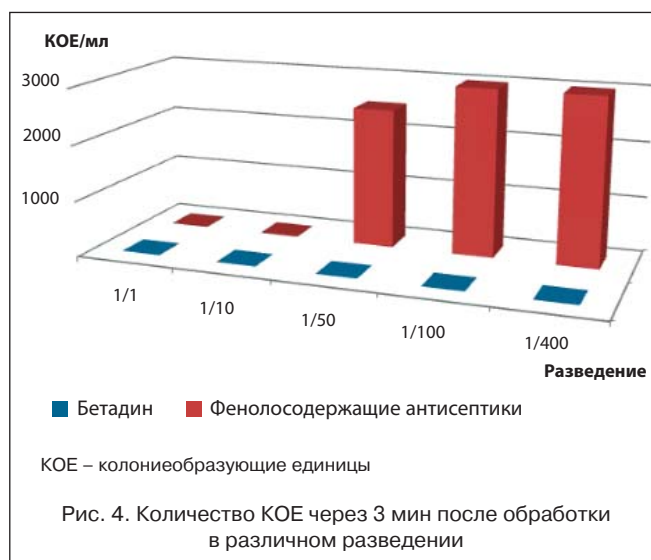
Хирургические методы лечения пролежней являются методами выбора у пациентов с пролежнями IV степени и длительно не заживающими или часто рецидивирующими пролежнями II и III степени. Обязательным условием для хирургического лечения пролежня является тщательная его подготовка к операции, включающая рациональную антибиотикотерапию.

Среди антибактериальных препаратов местного применения Бетадин выделяют за счет его универсального спектра активности, что делает его незаменимым при лечении пролежней у малоподвижных пациентов. Высокая эффективность даже при разведении и изменении физико-химических условий в ране позволяет с успехом использовать препарат для лечения пролежневых ран. Удобные формы препарата Бетадин (раствор, мазь) позволяют широко применять его в клинической практике.

Литература

1. Абаев Ю.К. Раневая инфекция в хирургии: Уч. пос. Минск: Беларусь, 2003. 293 с.
2. Адамян А.А. Современные биологически активные перевязочные средства в комплексном лечении ран: Материалы IV Междунар. конф. / под ред. В.Д. Федорова, А.А. Адамяна. М., 2001. С. 25–27.

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



Возможности малоинвазивных хирургических методов лечения при 4-й стадии геморроя

ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России

Профессор А.Ю. Титов, М.В. Абрицова

Для цитирования. Титов А.Ю., Абрицова М.В. Возможности малоинвазивных хирургических методов лечения при 4-й стадии геморроя // РМЖ. 2015. № 26. С. 1553–1556.

Малоподвижный образ жизни, неправильное питание, отсутствие адекватной физической нагрузки приводят к росту заболеваемости геморроем, которым в настоящее время все чаще страдают люди молодого, трудоспособного возраста. Геморрой является одним из самых распространенных заболеваний человека. Однако истинная распространенность заболевания среди населения земного шара неизвестна и отличается в разных странах [14]. Так, в России она составляет 130–145 человек на 1000 взрослого населения, а удельный вес геморроя в структуре заболеваний толстой кишки колеблется от 34 до 41% [1]. В Европе удельный вес геморроидальной болезни составляет от 39 до 64% [8, 17]. В США геморрой диагностируется более чем у 1 млн населения в год [12].

Несмотря на высокую распространенность геморроидальной болезни, ни один из хирургических методов лечения в современных условиях не может считаться «золотым стандартом» [16, 23], т. к. каждый из них обладает своими преимуществами и недостатками.

Все хирургические методы лечения геморроя можно разделить на 2 группы: инвазивные и малоинвазивные. К инвазивным методам лечения относят геморроидэктомию (ГЭ) (открытая ГЭ по Миллигану – Моргану, закрытая ГЭ по Фергюсону, подслизистая ГЭ – операция Паркса), а также степлерную геморроидопексию (операция Лонго). Из малоинвазивных методов лечения геморроя в настоящее время хорошо зарекомендовали себя склерозирование внутренних геморроидальных узлов, лигирование латексными кольцами и дезартеризация геморроидальных узлов с/без мукопексии.

По мнению ведущих мировых организаций [5, 7, 24], наиболее оптимальным хирургическим методом лече-

ния геморроя 4-й стадии является ГЭ, которая характеризуется высокой эффективностью в отдаленном послеоперационном периоде и незначительным процентом рецидивов (рис. 1). Однако ГЭ – достаточно травматичная операция и тяжело переносится пациентами. В послеоперационном периоде отмечается выраженный болевой синдром, который связан с массивным повреждением анодермы, продолжительность госпитализации и период нетрудоспособности достаточно длительны. Кроме того, ГЭ может сопровождаться такими серьезными осложнениями, как стриктура анального канала, недостаточность анального сфинктера и формирование длительно незаживающих ран [11, 13, 18, 20, 28].

В попытке предотвратить или свести к минимуму недостатки ГЭ в настоящее время разрабатываются и широко внедряются в практическую деятельность малоинвазивные методы лечения геморроя, что позволяет значительно снизить уровень боли в послеоперационном периоде, сократить продолжительность госпитализации и период нетрудоспособности [9, 21, 30, 34].

Лигирование латексными кольцами внутренних геморроидальных узлов. Первая работа, посвященная эффективному использованию лигирования латексными кольцами геморроидальных узлов, была опубликована J. Varignon в 1963 г. [10]. Однако эффективность данного метода лечения при 4-й стадии составляет не более 26%, а рецидив выпадения внутренних геморроидальных узлов после лигирования возникает не менее чем в 40% случаев [15, 25, 31].

Склерозирование внутренних геморроидальных узлов. Первая попытка инъекционного метода лечения геморроя была выполнена J. Morgan в 1869 г. [12]. Эффективность

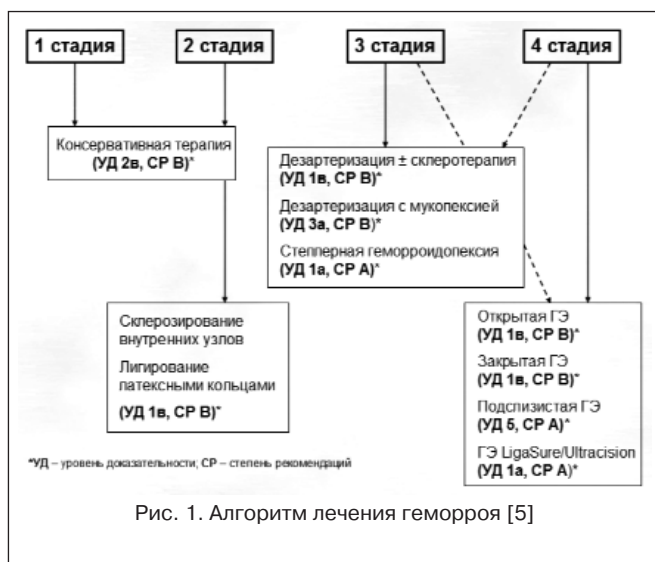


Рис. 1. Алгоритм лечения геморроя [5]



Рис. 2. Наружный и внутренний геморрой 4А стадии

склерозирования при 4-й стадии геморроя составляет не более 45% [1], а рецидив после данного метода лечения – не менее 30% [17, 25, 32]. Однако склерозирование внутренних геморроидальных узлов эффективно в качестве «первого этапа» лечения у соматически ослабленных пациентов, на фоне постоянного приема антикоа-



Рис. 3. Наружный и внутренний геморрой 4В стадии

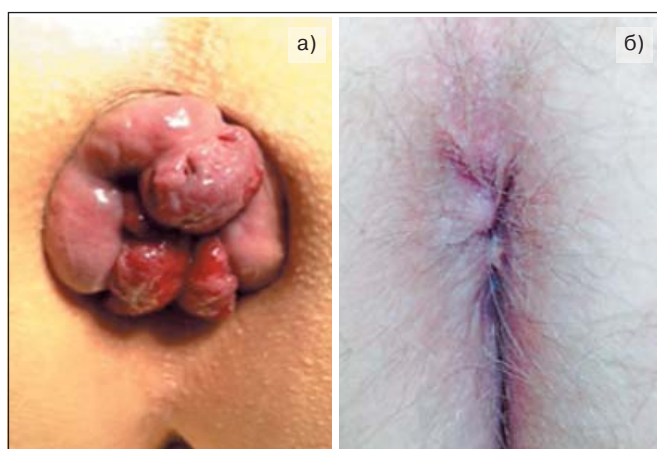


Рис. 4. Допплерографируемая дезартеризация внутренних геморроидальных узлов с мукопексией у пациента с 4А стадией геморроя а) до операции, б) 12 мес. после операции

гулянтов, продолжающегося геморроидального кровотечения и постгеморрагической анемии [4].

Дезартеризация внутренних геморроидальных узлов. Первая работа, посвященная выполнению дезартеризации внутренних геморроидальных узлов, была опубликована

на К. Morinaga и К. Hasuda в 1995 г. [19]. Эффективность данного метода при 4-й стадии геморроя составляет 40,7–66,0%, а рецидив выпадения внутренних геморроидальных узлов достигает 60% [8, 17, 22]. С целью снижения процента рецидива пролапса внутренних узлов дезартеризация была дополнена мукопексией.

Дезартеризация внутренних геморроидальных узлов с мукопексией. Первые попытки выполнения мукопексии путем пликаций внутреннего геморроидального узла отдельными узловыми швами были произведены А.Е. Farag в 1978 г. Однако методика не получила широкого распространения из-за высокого процента осложнений в послеоперационном периоде [2]. Современная усовершенствованная техника мукопексии была предложена М. Scheyer в 2006 г. [26]. Эффективность доплерографируемой дезартеризации внутренних геморроидальных узлов с мукопексией (ДДМ) при 4-й стадии заболевания составляет 71,4–94,5%, однако рецидив выпадения внутренних геморроидальных узлов в отдаленном послеоперационном периоде достигает 28,6% [23, 27, 29, 33].

Но несмотря на это, по мнению некоторых авторов, ДДМ может рассматриваться как надежная альтернатива традиционной ГЭ [22] и сопоставима с ней по эффективности в отдаленном послеоперационном периоде [3].



Рис. 5. Современный проктоскоп «БИОСС»

Таблица 1. Модифицированная классификация хронического внутреннего геморроя

Стадии	Критерии
1	Кровотечение без выпадения узлов
2	Выпадение внутренних геморроидальных узлов с самостоятельным вправлением в анальный канал ± кровотечение
3	Выпадение внутренних геморроидальных узлов с необходимостью их ручного вправления в анальный канал ± кровотечение
4А	Постоянное выпадение внутренних геморроидальных узлов и невозможность их вправления в анальный канал с визуализируемой зубчатой линией ± кровотечение
4В	Постоянное выпадение внутренних геморроидальных узлов и невозможность их вправления в анальный канал с визуальным отсутствием зубчатой линии ± кровотечение

Таблица 2. Результаты сравнительного рандомизированного исследования ДДМ и ГЭ в течение 45 дней после операции

	1-я группа (ДДМ), n=41	2-я группа (ГЭ), n=43	p
Длительность операции, мин	17,9±6,1	34,5±10,1	<0,01
Оценка боли (VAS), баллы	2,5±1,6	4,8±2,0	<0,01
Наркотические анальгетики, доз	1,3±1,4	6,1±2,7	<0,01
Послеоперационный к/день	4,6±1,3	7,3±1,2	<0,01
Время нетрудоспособности, дней	14,4±5,2	30,3±5,4	<0,01
Рецидив	1 (2,4%)	-	0,32
Осложнения	4 (9,8%)	5 (11,6%)	0,71
Острая задержка мочеиспускания	2 (4,8%)	3 (7,0%)	
Кровотечение	1 (2,5%)	1 (2,3%)	
Тромбоз наружных узлов	1 (2,5%)	-	
Фиброзное сужение анального канала	-	1 (2,3%)	

VIII Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням

28–30 марта 2016 года

Гостиница "Рэдиссон Славянская" (Москва, Площадь Европы, 2)

Организаторы

- Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
- Национальное научное общество инфекционистов
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Федерация педиатров стран СНГ

Научная программа

- Эпидемиологический надзор за инфекционными и паразитарными болезнями
- Фундаментальные исследования в области эпидемиологии и инфекционной патологии: новое в изучении возбудителей и патогенеза инфекционных заболеваний
- Актуальные вопросы инфекционных болезней детей и взрослых:
 - инфекционные заболевания респираторного и желудочно-кишечного тракта
 - вирусные гепатиты
 - ВИЧ-инфекция и ассоциированные заболевания
 - новые и возвращающиеся инфекции
 - инфекционные болезни центральной нервной системы
 - природно-очаговые инфекции
 - герпесвирусные инфекции
 - туберкулез
 - сепсис
- Лабораторная диагностика инфекционных болезней
- Противовирусная и антибактериальная терапия инфекционных болезней. Доказательная медицина в оценке терапевтических возможностей используемых схем и методов лечения
- Интенсивная терапия и реанимация инфекционных больных
- Реабилитация и диспансеризация инфекционных больных
- Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи
- Иммунопрофилактика инфекционных болезней
- Дезинфектологические аспекты профилактики инфекционных заболеваний
- Инновации в системе преподавания инфекционных болезней и эпидемиологии в высшей школе

Для участия в научной программе Конгресса необходимо **до 1 февраля 2016 г.** направить в Оргкомитет заявку, заверенную руководителем учреждения и содержащую данные о форме участия, докладчике и название доклада. Члены Национального научного общества инфекционистов имеют преимущественное право участия в научной программе Конгресса.

Регистрационный взнос

Регистрационный взнос в размере 2360 руб. (включая НДС) должен быть оплачен **до 10 марта 2016 г.** Участники Конгресса, оплатившие регистрационный взнос, имеют

право на публикацию тезисов, получение бэйджа участника и комплекта официальных материалов Конгресса (программа, сборник тезисов, каталог выставки, медицинская литература и др.)

Для членов Национального научного общества инфекционистов регистрационный взнос составляет 1180 руб. (включая НДС).

Реквизиты для оплаты регистрационного взноса, регистрационная форма, а также условия участия представителей организаций представлены на сайте www.congress-infection.ru

Тезисы

Для публикации тезисов необходимо оплатить 350 рублей (НДС не облагается) на расчетный счет ООО «Медицинское Маркетинговое Агентство». Оплаченные тезисы должны быть высланы через сайт www.congress-infection.ru (правила оформления и сроки подачи тезисов размещены на сайте).

Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Тезисы не редактируются.

Реквизиты для оплаты публикации тезисов представлены на сайте www.congress-infection.ru

Возможна оплата с помощью банковских карт на сайте Конгресса.

Конкурс молодых ученых

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо **до 1 марта 2016 г.** прислать по почте или e-mail в конкурсную комиссию заявку на участие и резюме работы (оформление см. на сайте www.congress-infection.ru).

Постерная сессия принятых работ пройдет в фойе гостиницы Рэдиссон Славянская 28–30 марта 2016 г. Постеры размером 120 x 80 см должны быть выставлены авторами на стендах 28 марта с 10.00 до 14.00. Подведение итогов конкурса состоится 30 марта 2016 года.

Выставка

В рамках работы Конгресса пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, вакцин, иммуноглобулинов, средств диагностики и лабораторного оборудования, продуктов лечебного питания, биологически активных и пищевых добавок и др.

Гостиница

По желанию участников для них могут быть забронированы места в гостинице Рэдиссон Славянская. Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

www.congress-infection.ru

Дополнительная информация

Усенко Денис Валериевич (научная программа, регистрационный взнос)

Тел./факс: (495) 518-4791; 672-1136; e-mail: congress-infection@pcr.ru

Макарова Татьяна Владимировна (участие компаний в выставке и научной программе)

Тел.: (495) 517-7055; тел./факс: 660-6004; e-mail: mtv@mm-agency.ru

Карпинская Елена Александровна (тезисы) Тел./факс: (495) 660-6004; e-mail: infection@mm-agency.ru

Соловьева Татьяна Викторовна (бронирование гостиницы) Тел./факс: (495) 660-6004; e-mail: infection@mm-agency.ru

Реклама

Материалы и методы

Для изучения возможности малоинвазивных методов лечения геморроя 4-й стадии на базе ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России с ноября 2013 г. проводится проспективное рандомизированное сравнительное одноцентровое исследование хирургического лечения геморроя путем ДДМ и ГЭ гармоническим скальпелем у пациентов с 3-4-й стадией геморроя. При установке диагноза использовалась модифицированная классификация хронического внутреннего геморроя, которая основывается на дифференцированном подходе к 4-й стадии заболевания [6]. В данной классификации предложено выделять 4А и 4В стадии. При 4А стадии между наружным и выпавшим внутренним компонентом определяется граница, которая представлена зубчатой линией (рис. 2). При 4В стадии граница между наружным и выпавшим внутренним компонентом визуально отсутствует (рис. 3).

Классификация геморроя с учетом вышеописанной модификации имеет следующий вид (табл. 1).

В исследование включено 240 пациентов с геморроем 3 и 4А стадий. У 156/240 (65%) больных установлен диагноз геморроя 3 стадии, у 84/240 (35%) – 4А стадии. Все пациенты с 4А стадией геморроя, включенные в исследование, разделены на 2 группы. Пациентам 1-й группы (n=41) выполнена ДДМ (рис. 4), 2-й группы (n=43) – ГЭ гармоническим скальпелем.

ДДМ выполнялась с использованием комплекса «Ангиодин-Прокто», который состоит из проктоскопа (рис. 5) и портативного электронного блока. Проктоскоп является совместной отечественной разработкой ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России и ЗАО «БИОСС». В проктоскоп вмонтировано окно, с помощью которого возможно выполнять мукопексию без извлечения последнего из анального канала. УЗ-датчик, расположенный под углом 45° на поверхности проктоскопа, позволяет определять локализацию дистальных ветвей верхней прямокишечной артерии и глубину их залегания ниже места шовного лигирования. Эта конструктивная особенность проктоскопа позволяет при извлечении выдвижного окна полностью визуализировать геморроидальный узел и контролировать УЗ-датчиком качество прошивания геморроидальной артерии.

Результаты

Длительность операции в группе ДДМ составила 17,9±6,1 мин по сравнению с ГЭ 34,5±10,1 мин (p<0,01). Уровень боли (VAS) в послеоперационном периоде был ниже в 1-й группе и составил в среднем 2,5 балла по сравнению с 4,8 балла во 2-й группе (p<0,01). Наркотические анальгетики реже использовались в группе ДДМ (в среднем 1,3 дозы) по сравнению с группой ГЭ (в среднем 6,1 дозы) (p<0,01). Послеоперационный койко-день в 1-й группе составил 4,6±1,3 дня, во 2-й группе – 7,3±1,4 (p<0,01). Период нетрудоспособности в группе ДДМ составил 14,4±5,2 дня по сравнению с 30,3±5,4 дня в группе ГЭ (p<0,01).

Осложнения в ближайшем послеоперационном периоде в сроки до 45 дней возникли у 4/41 (9,8%) пациентов в группе ДДМ и у 5/43 (11,6%) больных в группе ГЭ (p=0,71).

Рецидив выпадения внутренних геморроидальных узлов возник в 1-й группе у 1 больного (2,4%) на 27-й день после операции (табл. 2).

Через 12 мес. после операции анализ результатов лечения проведен у 11/41 (26,8%) пациентов в группе ДДМ и у 9/43 (20,9%) пациентов в группе ГЭ. Рецидив кровотечения возник у 1/11 (9,1%) пациента в 1-й группе и у 2/9 (22,2%) пациентов во 2-й группе.

Заключение

Индивидуальный подход к пациентам с 4-й стадией геморроя позволяет эффективно использовать малоинвазивные хирургические методы лечения. ДДМ является надежной альтернативой ГЭ и позволяет статистически достоверно уменьшить уровень боли в послеоперационном периоде и сократить период нетрудоспособности пациентов. ДДМ сопоставима по эффективности с традиционной ГЭ в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов с 4А стадией заболевания.

Литература

1. Воробьев Г.И., Шелыгин Ю.А., Благодарный Л.А. Геморрой. Изд. 2-е доп. М.: Литтерра, 2010. С. 188.
2. Загрядский Е.А. Малоинвазивная хирургия геморроидальной болезни. М., 2014. С. 232.
3. Титов А.Ю., Абрицова М.В. Допплероконтролируемая дезартеризация внутренних геморроидальных узлов с мукопексией и геморроидэктомия (сравнительное рандомизированное проспективное исследование) // Колопроктология. 2015. № 1 (51). С. 47–48.
4. Фролов С.А., Благодарный Л.А., Костарев И.В. Склеротерапия детергентами – метод выбора лечения больных кровоточащим геморроем, осложненной анемией // Колопроктология. 2011. № 2 (36). С. 23–28.
5. Шелыгин Ю.А. Клинические рекомендации. Колопроктология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 526.
6. Шелыгин Ю.А., Титов А.Ю., Абрицова М.В. Модифицированная классификация геморроя // Колопроктология. 2015. № 2 (52). С. 4–7.
7. Altomare D.F., Roveran A., Pecorella G., Gaj F., Stortini E. The treatment of hemorrhoids: guidelines of the Italian Society of Colo-Rectal Surgery // Tech Coloproctol. 2006. Vol. 10. P. 181–186.
8. Altomare D.F., Giuratrabocchetta S. Conservative and surgical treatment of haemorrhoids // Na. Rev GastroenterolHepatol. 2013. Vol. 10. P. 513–521.
9. Awad A.E. A prospective randomised comparative study of endoscopic band ligation versus injection sclerotherapy of bleeding internal haemorrhoids in patients with liver cirrhosis // Arab J Gastroenterol. 2012. Vol. 13. P. 77–81.
10. Barron J. Office Ligation of Internal Hemorrhoids // American Journal of Surgery. 1963. Vol. 105. P. 563–570.
11. Chen J.S., You J.F. Current status of surgical treatment for hemorrhoids – systematic review and meta-analysis // Chang Gung Med J. 2010. Vol. 33. P. 488–500.
12. Corman M.L. Colon and rectal surgery. 5-th ed. Philadelphia: Lippincott. 2004. P. 1741.
13. Ferguson J.A., Heaton J.R. Closed hemorrhoidectomy // Dis Colon Rectum. 1959. Vol. 2. P. 176–179.
14. Gazet J.C., Redding W., Rickett J. W. The prevalence of haemorrhoids. A preliminary survey // Proc R Soc Med. 1970. Vol. 63. P. 78–80.
15. Jacobs D. Hemorrhoids // N Engl J M. 2014. Vol. 371. P. 944–951.
16. Kaidar-Person O., Person B., Wexner S.D. Hemorrhoidal disease: a comprehensive review // J Am Coll Surg. 2007. Vol. 204. P. 102–117.
17. Lohsiriwat V. Approach to Hemorrhoids // CurrGastroenterol Rep. 2013. Vol. 15. P. 332.
18. Milligan E.T., Morgan C.N., Jones L.E., Officer R. Surgical anatomy of the anal canal and the operative treatment of hemorrhoids // Lancet. 1937. Vol. 2. P. 1119–1124.
19. Morinaga K., Hasuda K., Ikeda T. A novel therapy for internal hemorrhoids: ligation of the hemorrhoidal artery with a newly devised instrument (Moricorn) in conjunction with a Doppler flowmeter // Am J Gastroenterol. 1995. Vol. 90 (4). P. 610–613.
20. Ommer A., Hinrichs J., Mollenberg H., Marla B., Walz M.K. Long-term results after stapled hemorrhoidopexy: a prospective study with a 6 year follow-up // DisColon Rectum. 2011. Vol. 54. P. 601–618.
21. Pucher P.H., Sodergren M.H., Lord A.C., Darzi A., Ziprin P. Clinical outcome following Doppler-guided haemorrhoidal artery ligation: a systematic review // Colorectal Disease. 2013. Vol. 15. P. 284–294.
22. Ratto C. THD Doppler procedure for hemorrhoids: the surgical technique // Tech Coloproctol. 2014. Vol. 18. P. 291–298.
23. Ratto C., Parades V. Doppler-guided ligation of hemorrhoidalarteries with mucopexy: A technique for the future // J Visceral Surgery. 2014.
24. Rivadeneira D.E., Steele S.R., Ternent C., Chalasani S. Practice Parameters for the Management of Hemorrhoids (Revised 2010). The Standards Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons // Dis Colon Rectum. 2011. Vol. 54 (9). P. 1059–1064.
25. Sanchez C., Chinn B.T. Hemorrhoids // Clin Colon Recta. Surg. 2011. Vol. 24. P. 5–13.

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

Подходы к терапии мужского бесплодия после оперативного лечения варикоцеле

Профессор **М.Е. Чалый**, к.м.н. **О.А. Усачева**, **М.В. Епифанова**, **А.О. Краснов**

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Для цитирования. Чалый М.Е., Усачева О.А., Епифанова М.В., Краснов А.О. Подходы к терапии мужского бесплодия после оперативного лечения варикоцеле // РМЖ. 2015. № 26. С. 1557–1560.

Варикоцеле расценивается как причина мужской инфертильности, которая поддается оперативной коррекции. Так, по оценке различных исследователей, нарушение сперматогенеза наблюдается у 20–90% мужчин с варикоцеле [1]. Однако высказываемые предложения по лечению и профилактике сперматогенных нарушений при этом состоянии разнообразны. В частности, ставится под сомнение необходимость оперативной коррекции варикоцеле у подростков.

Впервые об улучшении спермограммы после хирургического лечения варикоцеле сообщили D. Macomber и M. Sanders [2]. Детальное исследование взаимосвязи варикоцеле с бесплодием провел W.S. Tulloch (1952–1955 гг.). Он доказал возможность восстановления сперматогенеза после перевязки яичковой вены. В ходе контролируемого нерандомизированного исследования P. Perimenis и S. Markou показали более высокий результат наступления беременности (с разницей в 33,7%) после выполнения варикоцелеэктомии по сравнению с частотой беременности у партнерш пациентов, получавших консервативное лечение.

Спорным вопросом остается тактика лечения. Одни исследователи указывают, что пациентов с варикоцеле необходимо оперировать в подростковом возрасте, поскольку патологическое состояние отрицательно влияет на морфологию яичка и репродуктивный прогноз в дальнейшем. Другие исследователи не обнаруживают значимого эффекта профилактики сперматогенной недостаточности от варикоцелеэктомии и ставят под сомнение вопрос о правомочности профилактического оперирования репродуктивно сохраненных пациентов в подростковом возрасте. Возможно, столь диаметрально противоположные оценки эффективности лечения объясняются отсутствием критериев отбора и наблюдения пациентов. Улучшение сперматогенеза после оперативного лечения отмечается в среднем через 2–3 мес. после операции, причем чем лучше анализы эякулята до операции, тем больше вероятность нормализации их в послеоперационном периоде с восстановлением фертильности. Несмотря на то, что положительные изменения в сперме наблюдаются у 50–80% больных, зачатие имеет место только у 20–40% пар [1, 3].

Проведено множество исследований, в которых изучаются причины нарушения сперматогенеза у пациентов с варикоцеле и бесплодием. Авторам удалось показать, что проблема является многофакторной. Между тем, несмотря на высокую распространенность сочетания варикоцеле и нарушения фертильности, убедительных данных в пользу какой-либо из гипотез, объясняющих измененный сперматогенез при варикоцеле, не получено.

Н.А. Лопаткин с соавт. (1984) проводили исследования [4] по содержанию гидропероксиизокостетраеновых кислот (ГЭТК) в плазме крови отдельно из каждой почки, а также в моче и периферической крови. Содержание ГЭТК в плазме крови из левой почки больных варикоцеле значительно превышало аналогичный показатель правой почки, что свидетельствовало о выраженной селективной (левосторонней) органной гиперчувствительности. Также установлены превышение содержания ксантиноксидазы и снижение содержания супероксиддисмутазы в левой почке по сравнению с правой.

При варикоцеле вследствие локальных расстройств венозного кровотока температура кожи мошонки повышается (рис. 1). Н.А. Davidson предложил теорию «подогретой в забрюшинном пространстве крови». Основой этой теории явилась гипотеза ретроградного тока крови. Согласно этой теории, «подогретая» в забрюшинном пространстве венозная кровь ретроградно оттекает в лозовидное сплетение. Это приводит к нарушению температурного обмена и, в дальнейшем, к угнетению сперматогенеза.

Новое направление в лечении мужской инфертильности

В последние годы в ряде стран проведены исследования по установлению роли делеционных полиморфизмов в генах глутатионтрансфераз T1 и M1 (GSTT1, GSTM1) в развитии патозооспермии и мужского бесплодия [5]. Гены семейства глутатион-S-трансфераз (GSTT1, GSTM1, GSTP1) кодируют ферменты системы детоксикации ксенобиотиков и эндогенных генотоксичных метаболитов. Изменения функций ферментов си-

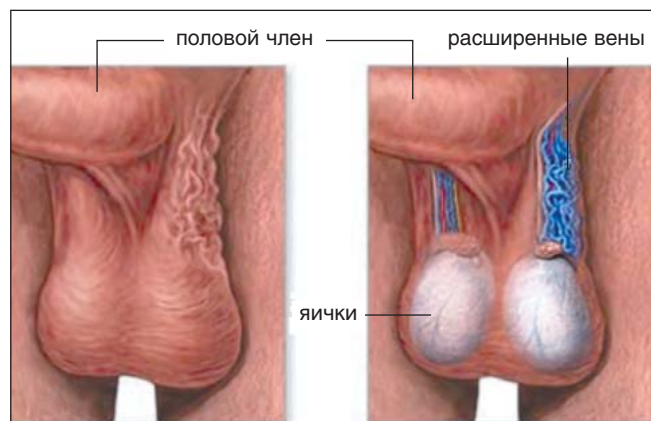


Рис. 1. Расширенные вены семенного канатика при варикоцеле (слева)

системы детоксикации ксенобиотиков повышают восприимчивость организма к вредным воздействиям и, как следствие, к увеличению риска некоторых заболеваний.

Ген GSTT1 кодирует аминокислотную последовательность фермента тета-1-глутатион-S-трансферазы, который содержится в эритроцитах и участвует в освобождении организма от многих ксенобиотиков (в частности, хлорметанов и других промышленных канцерогенов). В случае делеции (отсутствия) гена GSTT1 фермент тета-1-глутатион-S-трансфераза не образуется, в результате чего способность организма избавляться от некоторых вредных соединений значительно снижается. Это приводит к повышению риска развития различных форм рака, а также ишемической болезни сердца. Во всех случаях риск развития заболеваний многократно увеличивается при курении, а также воздействии некоторых химических канцерогенов. Повышение частоты делеции гена глутатион-S-трансферазы M1 обнаружено у пациенток со спонтанными выкидышами. B. Aydemir et

al. (2001) установили, что у мужчин, страдающих идиопатической олигозооспермией (42 чел.), в отличие от здоровых добровольцев (60 чел.) обнаруживается нулевой генотип. Авторы предположили, что причиной нарушения сперматогенеза является оксидативный стресс сперматозоидов. В аналогичном исследовании Q. Wu et al. (2007) изучали полиморфизм гена GSTT1 у мужчин, страдающих варикоцеле и бесплодием. В исследование были включены 63 бесплодных пациента и 54 здоровых мужчины [6]. Установлено, что у пациентов с варикоцеле причиной бесплодия, по мнению авторов, явился оксидативный стресс, также у всех пациентов был выявлен нулевой генотип исследуемого гена.

В конце исследования был сделан вывод о том, что нулевой генотип является предиктором оксидативного повреждения сперматозоидов бесплодных пациентов с варикоцеле. G. Triumala Vani, N. Mukesh et al. (2007) изучили роль полиморфизма гена GSTM1 в развитии идиопатической олигозооспермии у инфертильных

Таблица 1. Компоненты Андродоза® и их функция в организме

Аргинин	• Незаменимая аминокислота, основной структурный компонент белков семенной жидкости. • Увеличивает производство и качество спермы. • Участвует в регуляции половой функции (предшественник оксида азота).
Карнитин	• Обеспечивает энергией весь процесс сперматогенеза. • Водорастворимый антиоксидант (защита репродуктивной системы и сперматогенеза от вредных воздействий). • Стимулирует сперматогенез и повышает подвижность сперматозоидов.
Карнозин	• Водорастворимый антиоксидант широкого спектра действия. В отличие от большинства антиоксидантов защищает не только от вредного влияния активных форм кислорода (ROS), но и при других видах оксидативного стресса и интоксикациях: является поглотителем активных форм азота (RNS), обладает антигликирующей и anticross-связывающей активностью, нейтрализует тяжелые металлы и токсичные альдегиды (малоновый диальдегид, метилглиоксаль, гидроксиненал, ацетальдегид). • Стимулирует сперматогенез и повышает подвижность сперматозоидов.
Кознзим Q10	• Жирорастворимый антиоксидант, обладающий дополнительной способностью восстанавливать активность других антиоксидантов (витамина Е и карнитина). • Является важнейшим элементом синтеза биохимических носителей энергии. • Прием кознзима Q10 эффективен при высоких физических нагрузках, повышает выносливость. • Стимулирует сперматогенез и повышает подвижность сперматозоидов.
Солодка голая	• Уменьшает (нормализует) вязкость эякулята. • Нормализует нарушенные после перенесенного простатита показатели спермограммы (подвижность сперматозоидов, количество лейкоцитов в эякуляте, время разжижения эякулята). • Оказывает противовирусное, противогрибковое, противовоспалительное, противоаллергическое, иммуномодулирующее, тонизирующее действие.
«Витасил-Se (селен)-С»	• Источник селена в натуральной безопасной органической форме, имеющей наибольшую усвояемость организмом человека. Обеспечивает постепенное всасывание селена в кишечнике, а также его равномерное содержание в плазме крови в течение длительного времени (создается депо селена в организме). • Селен – жизненно необходимый микроэлемент, участвующий во всем жизненном цикле – от зачатия до старения и входящий в состав ряда гормонов и ферментов, необходим для нормального функционирования половой системы мужчин. • Антиоксидант (способен защищать сперматогенез при острых и хронических интоксикациях).
Пюралекс (Puralex) Zn (лактат цинка)	• Молочнокислая форма цинка, наиболее легко усваиваемая в пищеварительном тракте. • Цинк – один из наиболее важных микроэлементов для нормального функционирования мужской репродуктивной системы, запускает и поддерживает процессы производства тестостерона, активизирует сперматогенез. • Необходим для созревания и обеспечения подвижности сперматозоидов, участвует в поддержании нормальной вязкости эякулята.
Витамин Е	• Жирорастворимый антиоксидант. • Необходим для нормального функционирования мужской репродуктивной системы. • Повышает подвижность сперматозоидов и положительно влияет на их способность проникать в яйцеклетку.
Витамин А	• Жирорастворимый антиоксидант. • Необходим для нормального сперматогенеза и обеспечения подвижности сперматозоидов.

Чтобы посадить дерево
и вырастить сына,
необходимо



ЗДОРОВОЕ СЕМЬЯ



Сбалансированный комплекс для улучшения мужской фертильности

Позволяет нормализовать
параметры спермограммы ^{1,2}

Рекомендован для подготовки
к процедурам ВРТ (ЭКО, ИКСИ) ²

Доказанная эффективность в рамках
многоцентрового исследования ¹



1 - Многоцентровое открытое исследование эффективности и безопасности многокомпонентного комплекса «АндроДоз», капсулы, у пациентов с патоспермией, 2013 г

2 - «Применение препарата АндроДоз у мужчин с нарушением фертильности», д.м.н., проф. Неймарк А.И. / Андрология и генитальная хирургия – 2013 - №4 – С. 49-52

Производитель –
ООО «Витамер»,
маркетинг и дистрибуция –
ООО «ШТАДА Маркетинг»

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

RU.77.99.11.003.E.016993.12.12

мужчин. В исследование были включены 42 пациента с бесплодием и 43 здоровых добровольца [7]. В исследовании доказано, что частота обнаружения делеции гена GSTM1 в группе пациентов с бесплодием достигала 45,2% против 20,09% у здоровых мужчин. Итальянские ученые M. Rossitto, L. Rigoli (2009) изучили отдаленные результаты хирургического лечения варикоцеле (восстановление сперматогенеза) у 56 пациентов, имеющих генетические нарушения, и у 38 без таковых [8]. В исследовании было установлено, что сперматогенез восстановился только у пациентов без генетических альтераций. Известно, что глутатионтрансферазы T1 и M1 являются ферментами, которые катализируют конъюгацию генотоксических метаболитов (ксенобиотиков, канцерогенов, липидов, продуктов свободнорадикальных реакций) с глутатионом, вызывая их инактивацию посредством фермента глутатионпероксидазы. Каталитическая активность обеспечивает защиту клетки от вредных веществ благодаря поддержанию фосфолипидного состава их мембран.

Из-за отсутствия в доступной нам литературе результатов исследований качества эякулята после оперативного лечения варикоцеле и возможностей медикаментозной терапии у таких пациентов, нами было решено оценить эффективность и безопасность комплексного препарата АндроДоз® у пациентов с патозооспермией после варикоцелэктомии. Основанием для этого послужили результаты доклинических и клинических результатов исследований АндроДоза.

АндроДоз® представляет собой сбалансированную комбинацию 9 активных веществ, повышающих качество спермы, воздействующих на различные звенья развития нарушений сперматогенеза. Основные компоненты особенно перспективны в плане предотвращения оксидативного стресса и снижения его негативного влияния на сперматогенез.

Компоненты АндроДоза проявляют синергизм, т. е. при использовании в данной комбинации действуют намного сильнее и достигают более выраженного клинического эффекта в гораздо более низких дозах, чем при применении этих действующих веществ по отдельности. Препарат содержит L-аргинин (720 мг), L-карнитин (240 мг), L-карнозин (92 мг), коэнзим Q10 (10 мг), глицирризиновую кислоту (6 мг), цинк (4,8 мг), витамин E (3,2 мг), витамин A (0,36 мг), селен (0,034 мг) (табл. 1).

Для оценки фертилизующей эффективности препарата АндроДоз® на базе НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» обследовано 40 пациентов после оперативного лечения варикоцеле слева: 15 (37,5%) – после лапароскопического клипирования яичковой вены, 15 (37,5%) – после операции Мармара, 10 (25%) – после операции Иваниссевича. Средний возраст пациентов составил 22,4±1,9 года, средняя длительность послеоперационного периода – 1,3±1,1 года. Исследование было открытое не контролируемое нерандомизированное.

Главным параметром, который оценивался в ходе исследования, было качество спермы у прооперированных пациентов, т. к. варикоцеле, как уже было сказано, является причиной мужской infertility, а хирургическое лечение благоприятно влияет на харак-

теристики эякулята. Спермограмму выполняли через 6 мес. после варикоцелэктомии.

Было обнаружено, что тенденция к патозооспермии сохранялась спустя это время, что явилось основанием для более детального изучения патогенетических механизмов ее развития. На основании многоэлементного анализа эякулята исследована панель бионеорганических элементов. Впервые определены нормы содержания металлов в эякуляте. У пациентов после оперативного лечения отмечалась тенденция к снижению концентрации эссенциальных элементов (Na, K, Ca, P, Fe).

Для нормализации состава спермы пациентам назначался курс терапии АндроДозом. Доза препарата подбиралась эмпирически, исходя из выраженности отклонений в элементном составе эякулята и ежедневной потребности в биологически активных веществах для нормализации сперматогенеза. Большинство пациентов имели невыраженные или умеренные микроэлементные отклонения, поэтому исследователями было принято решение о назначении 3-х капсул препарата в сутки (а не 4-х, как рекомендовано в инструкции), но на более длительный срок (3 мес.).

В результате применение препарата АндроДоз® через 6 мес. после оперативного лечения в течение 3 мес. привело к увеличению объема эякулята на 45,7%, концентрации сперматозоидов – на 18,5%, их общей подвижности – на 33,7%, активной подвижности – на 38,4%, количества морфологически нормальных форм – на 50%.

Таким образом, можно констатировать, что взаимосвязь между варикоцеле и бесплодием очевидна, однако четкие данные по многим вопросам отсутствуют. Так, нет единой концепции в отношении патогенеза патозооспермии на фоне варикоцеле и обоснованной целесообразности медикаментозной терапии в послеоперационном периоде. Проведенное нами исследование продемонстрировало фертилизующий эффект АндроДоза у больных после оперативного лечения варикоцеле, что позволяет рекомендовать этот препарат данной группе пациентов.

Литература

1. Аляев Ю.Г., Чалый М.Е., Григорян В.А. Нарушения репродуктивной функции у мужчин. Практическое руководство. М., 2006.
2. Macomber D., Sanders M. The spermatozoa count: its value in the diagnosis, prognosis and concentration in fertile and infertile men // *N Engl J Med*. 1929. Vol. 200. P. 981–984.
3. Таневский В.Э. Сравнительный анализ эффективности варикоцелэктомии у суб(ин-)фертильных пациентов // *Андрология и генитальная хирургия*. 2001. № 1. С. 25–39.
4. Лопаткин Н.А., Морозов А.В., Дзеранов Н.К. Трансформальная эндovasкулярная облитерация яичковой вены в лечении варикоцеле // *Урология и нефрология*. 1983. Вып. 6. С. 50–53.
5. Ying H.Q., Qi Y. Association of GSTM1 and GSTT1 genes with the susceptibility to male infertility: result from a meta-analysis // *Genet Test Mol Biomarkers*. 2013 Jul. Vol. 17 (7). P. 535–542. Epub 2013 Apr 30.
6. Wu Q.F., Xing J.P. Genetic polymorphism of glutathione S-transferase T1 associated with idiopathic azoospermia and oligospermia // *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2007 May. Vol. 13 (5). P. 407–410.
7. Tirumala Vani G., Mukesh N. Role of glutathione S-transferase Mu-1 (GSTM1) polymorphism in oligospermic infertile males // *Andrologia*. 2010 Aug. Vol. 42 (4). P. 213–217.
8. Rossitto M., Rigoli L., Procopio V., Ciccolo A. The role of the incidence of genetic abnormalities on the onset and on the results of the surgical repair of varicocele // *Ann Ital Chir*. 2010 May-Jun. Vol. 81 (3). P. 161.

Полипотентная эффективность тадалафила в терапии урологических дисфункций у мужчин

Профессор **С.И. Гамидов^{1,3}**, к.м.н. **Р.И. Овчинников^{1,3}**, к.м.н. **А.Ю. Попова^{1,2}**

¹ ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России

² ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

³ ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Для цитирования. Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю. Полипотентная эффективность тадалафила в терапии урологических дисфункций у мужчин // РМЖ. 2015. № 26. С. 1561–1567.

В настоящее время в урологической практике широко применяется термин «дисфункция». Под ним подразумевают нарушения различных функций организма, т. е. клинические проявления – симптомы, которые могут встречаться при разных заболеваниях или состояниях.

Наиболее часто употребляется термин «эректильная дисфункция» (ЭД), сменивший устаревшее понятие «импотенция». ЭД – распространенное проявление сексуальной или половой дисфункции, наряду с эякуляторной, оргазмической и нарушениями либидо. В основе органической ЭД часто лежит эндотелиальная дисфункция (ЭнД) как причина многих сердечно-сосудистых заболеваний, что привело к возникновению парадигмы ЭД=ЭнД [1].

Кроме того, непосредственной задачей урологов является лечение нарушений мочеиспускания или симптомов нижних мочевых путей (СНМП), т. е. дисфункции мочеиспускания (voiding dysfunction).

В свете этого мы решили рассмотреть патогенетическую взаимосвязь возникновения различных урологических дисфункций и возможности их лечения.

Эффективность и безопасность тадалафила при лечении ЭД

ЭД, являясь наиболее частым расстройством половой функции у мужчин, оказывает выраженное негативное влияние на качество жизни. ЭД является хроническим заболеванием [1, 2] и выявляется в 9,5% случаев у 40-летних мужчин [3], достигая 71,2% случаев у мужчин в возрасте 71–80 лет [4]. В связи с этим необходимость терапии данного расстройства не вызывает сомнений.

Наиболее эффективными среди препаратов, применяемых для лечения ЭД, в настоящее время являются ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5): силденафил, тадалафил, варденафил, уденафил, аванафил и др. Препараты этой группы являются модуляторами эрекции: они не вызывают ее непосредственно, но усиливают релаксирующий эффект оксида азота (NO) через циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), блокируя фермент ФДЭ-5 [5, 6]. В результате увеличивается кровоток в кавернозных телах полового члена, возникает и поддерживается физиологическая эрекция. Принципиально важно то, что при отсутствии сексуальной стимуляции ингибиторы ФДЭ-5 не оказывают никакого эффекта.

Эффективность ингибиторов ФДЭ-5 продемонстрирована практически при всех формах ЭД.

Однако важным моментом наряду с эффективностью препарата является его физиологичность, что включает возможность спонтанной половой активности. Таким образом, оптимальной терапией ЭД является использование препаратов с длительным периодом действия, т. к. у пациента снимается психологическая зависимость от постоянной необходимости принимать препарат перед половым актом.

Таковыми свойствами обладает тадалафил – единственный из группы ингибиторов ФДЭ-5, имеющий длительный период полувыведения – 17,5 ч, что обеспечивает достоверно больший период его действия.

Наличие пролонгированного эффекта тадалафила продемонстрировано в многоцентровом рандомизированном двойном слепом контролируемом плацебо-контролируемом исследовании с изучением параллельных групп, проведенном в США. 483 мужчины с ЭД (средний возраст – 58 лет) были случайно распределены на 6 равных групп по видам лечения (плацебо, тадалафил 10 мг или тадалафил 20 мг) и по времени (24 или 36 ч). В исследовании отмечено, что более чем у 60% пациентов, принимавших тадалафил в дозе 20 мг, длительность его эффективного действия составила 36 ч [7].

Следовательно, тадалафил благодаря длительному эффекту возвращает естественность в сексуальные отношения [8]. Прежде всего, это спонтанность коитуса и отсутствие зависимости от времени приема препарата. У пациента снимается прямая психологическая зависимость от приема препарата и появляется возможность вести естественную сексуальную жизнь, что крайне актуально при наличии дополнительных психогенных факторов, отягощающих ЭД [9].

Так, в исследовании I. Moncada et al. (2003 г.) сравнивались 2 режима дозирования тадалафила: 3 р./нед. и по требованию пациента. Пациенты в обеих группах использовали продолжительный период эффективности тадалафила для совершения сексуальных попыток без четкой временной зависимости от приема препарата: 73% всех сексуальных попыток в 1-й группе и 49% во 2-й группе совершались через 4 ч и позже после приема препарата. Частота сексуальных попыток была сопоставимой в обеих группах. Авторы исследования пришли к заключению, что тадалафил благодаря длительному периоду эффективности позволяет предложить новый подход к терапии ЭД: назначать препарат в постоянном режиме вне зависимости от планируемой сексуальной активности [10].

В исследовании R. Shabsigh et al. (2005 г.) продемонстрировано, что пациенты активно используют 36-часовой интервал действия препарата [11]. Согласно полученным данным, до 59% пациентов принимают попытки полового акта в период от 12 до 36 ч после приема препарата. При этом попытки осуществляются пациентами всех возрастных групп, имеющими ЭД различной степени выраженности.

Значимость для пациентов длительности эффекта препарата была подтверждена и в исследованиях по предпочтению препарата тадалафил другим ингибиторам. Так, по данным исследования P. Stoberg et al. (2003 г.), пациенты, принимающие силденафил и заменившие его на тадалафил, отдали предпочтение тадалафилу в соотношении 9:1 [12].

Полученные данные подтверждаются результатами исследования I. Eardly et al. (2005 г.), согласно которым мужчины, принимавшие как силденафил, так и тадалафил, в 29% случаев отдали предпочтение силденафилу и в 71% – тадалафилу [13].

Наряду с предпочтениями пациентов J. Lee et al. (2006 г.) изучили предпочтение препаратов ингибиторов ФДЭ-5 половыми партнерами. Из 2661 мужчины с ЭД, которые выразили согласие на участие в исследовании, 71% до 1-го визита применяли силденафил, но перешли на тадалафил (группа силденафил – тадалафил), в то время как 29% перешли с тадалафила на силденафил (группа терапии тадалафил – силденафил). Из пациентов группы силденафил – тадалафил врачи отметили 72% предпочитающих тадалафил и 20% выбравших силденафил. Из пациентов группы тадалафил – силденафил 61% пациентов предпочитали тадалафил и только 29% – силденафил. Основные причины предпочтения одного препарата другому были сходными вне зависимости от группы. Среди пациентов, предпочитавших тадалафил, более 45% предпочли это лечение благодаря его продолжительности действия. Другие причины предпочтения тадалафила включали наличие более качественной эрекции, лучшей переносимости и более легкое использование. Половые партнерши мужчин из группы силденафил – тадалафил в 76% случаев предпочли тадалафил и 9% – силденафил; 65% партнерш мужчин из группы тадалафил – силденафил выбрали тадалафил и только 18% – силденафил. Таким образом, в обеих группах пациенты и их партнерши в целом предпочитали тадалафил силденафилу [14]. Следовательно, продолжительность действия препарата тадалафил являлась одним из основных критериев выбора как для пациентов, так и для их партнерш.

Однако, учитывая большую длительность действия тадалафила, у ряда практикующих врачей возникают вопросы, связанные с кардиологической безопасностью препарата на фоне его использования. Поскольку наиболее грозным сердечно-сосудистым осложнением является инфаркт миокарда, в объединенном анализе 35 двойных слепых и 8 открытых клинических исследований по кардиологической безопасности препарата тадалафил изучалась возможность риска развития инфаркта миокарда на фоне приема тадалафила в дозах от 2 до 25 мг, в т. ч. при его ежедневном приеме [15]. По результатам проведенного исследования, риск развития инфаркта миокарда на фоне приема препарата тадалафил не превышал таковой как при приеме плацебо, так и в общей популяции. Кроме того, в исследовании было продемонстрировано, что развитие других неблагоприятных кардиологических исходов на фоне приема тадалафила также сопоставимо с таковым при применении плацебо.

Наряду с представленным исследованием был проведен дополнительный ретроспективный анализ 28 контролируемых плацебо-исследований и 8 открытых исследований с целью оценки риска развития серьезных сердечно-сосудистых неблагоприятных исходов на стадии терапии тадалафилем мужчин с ЭД (тадалафил: n=12 487, средний возраст – 55 лет; плацебо: n=2047, средний возраст – 56 лет). Препарат тадалафил назначался по требованию 3 р./нед., а также ежедневно с использованием доз от 2 до 50 мг в зависимости от схемы терапии. Период наблюдения составил от 6 до 27 мес. Группы плацебо и тадалафила были сопоставимы по распространенности артериальной гипертензии (в обеих – 31%), диабета (тадалафил – 20%, плацебо – 26%), гиперлипидемии (тадалафил – 17%, плацебо – 19%) и ишемической болезни сердца (в обеих – 5%) [16]. Продemonстрировано, что терапия тадалафилем не приводит к развитию серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов в большей степени, чем плацебо.

Поскольку развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов часто бывает связано с желудочковыми аритмиями, в т. ч. фатальными, провели исследования влияния терапии тадалафилем на интервал QT, удлинение которого является маркером сердечно-сосудистого неблагополучия и фактором риска развития желудочковых аритмий. Результаты свидетельствовали об отсутствии значимого влияния терапии тадалафилем на интервал QT [17]. Ни у одного пациента, получающего тадалафил, не выявлено абсолютного увеличения интервала QT более 450 мс; удлинения интервала QT больше чем на 60 мс не отмечалось. Не выявлено никаких серьезных неблагоприятных исходов или синкопальных состояний. Результаты этих исследований указывают на то, что прием тадалафила даже в высоких дозах клинически значимо не воздействует на реполяризацию желудочков.

В другом рандомизированном контролируемом плацебо исследовании оценивали влияние 20 мг тадалафила на миокардиальный кровоток у пациентов с ишемической болезнью сердца в покое и после фармакологического напряжения с добутамином и аденозином [18]. Тадалафил в дозе 20 мг не оказал никакого значимого эффекта на общий миокардиальный ток крови как в покое, так и во время фармакологического напряжения. Следовательно, тадалафил не оказывает клинически значимых эффектов на сократимость или функциональное состояние сердца, а также коронарный кровоток.

Таким образом, согласно данным проведенных исследований, постоянная терапия препаратом тадалафил является безопасной в плане развития сердечно-сосудистых осложнений. Однако перед назначением препарата тадалафил должна проводиться оценка кардиологического статуса пациента, поскольку применение любых ингибиторов ФДЭ-5 не показано пациентам с кардиологическими заболеваниями, при которых половая активность является нежелательной. К таким заболеваниям относятся инфаркт миокарда в течение последних 90 дней, нестабильная стенокардия или стенокардия, связанная с половым актом, выраженная сердечная недостаточность в течение последних 6 мес., неконтролируемая аритмия, гипотония (<90/50 мм рт. ст.), неконтролируемая артериальная гипертензия (>170/100 мм рт. ст.), выраженные нарушения внутрисердечной проводимости или инсульт в течение последних 6 мес., т.е. те состояния, при которых противопоказана половая активность. Так же как и другие ингибиторы ФДЭ-5, тадалафил не следует назначать пациентам, принимающим

нитраты или донаторы NO в какой-либо форме [19]. Кроме того, тадалафил противопоказан пациентам, принимающим α -адреноблокаторы. Исключение составляет тамсулозин в суточной дозе 0,4 мг.

Следует отметить, что, согласно данным исследований, тадалафил хорошо переносится, побочные эффекты бывают, как правило, легкими или средней степени выраженности и обычно уменьшаются при продолжении лечения. Так, частота отмены препарата в связи с нежелательными явлениями составила 2,1% в группе тадалафила и 1,3% в группе плацебо [20]. Наиболее часто отмечались головная боль и диспепсия (14 и 10% соответственно), реже – боль в спине, заложенность носа, миалгия и приливы крови к лицу.

Низкая частота побочных эффектов тадалафила обусловлена его высокой селективностью. Так, в отношении ФДЭ-6, которая играет важную роль в преобразовании световых импульсов в нервные в сетчатке, тадалафил обладает более высокой селективностью, чем силденафил и варденафил [5]. Кроме того, 3 препарата отличаются по активности в отношении ФДЭ-11. Ингибирование этого изофермента может привести к нежелательным явлениям. К настоящему времени он обнаружен в различных тканях организма человека (например, в сердце, вилочковой железе, головном мозге и яичках). Активность тадалафила в отношении ФДЭ-5 в 5 раз превышает его активность в отношении ФДЭ-11 [21]. Тадалафил является в 10 000 раз более активным в отношении ФДЭ-5, чем в отношении ФДЭ-1, ФДЭ-2, ФДЭ-3 и ФДЭ-4, которые локализируются в сердце, головном мозге, кровеносных сосудах, сердце, печени и других органах [22]. Эта селективность в отношении ФДЭ-5 по сравнению с ФДЭ-3 имеет большое значение, поскольку ФДЭ-3 является ферментом, участвующим в сокращении сердечной мышцы. Также тадалафил проявляет действие, в 10 000 раз более мощное, в отношении ФДЭ-5 в сравнении с его влиянием на ФДЭ-7 – ФДЭ-10 [5, 22].

Наряду с удобством применения, эффективностью и безопасностью использования тадалафила важным фактором психологического комфорта половой жизни является отсутствие зависимости эффекта препарата от приема пищи и алкоголя. При этом тадалафил не потенцирует эффект алкоголя. Так, при однократном приеме тадалафила не выявлено влияния препарата на концентрацию алкоголя в крови, влияния алкоголя на когнитивную функцию и артериальное давление [23]. Исследования фармакокинетики тадалафила показали, что прием пищи также не влияет на скорость и продолжительность его абсорбции [24].

Такой благоприятный фармакокинетический профиль расширяет возможности использования тадалафила у пациентов с сахарным диабетом, для которых очень важен регулярный прием пищи в связи с необходимостью использования инсулина или других средств, понижающих уровень глюкозы в крови.

Таким образом, тадалафил прошел необходимое количество клинических исследований, в которых была доказана его эффективность и безопасность у пациентов с ЭД. Тадалафил в дозе 20 мг успешно лечит ЭД независимо от исходной степени тяжести, этиологии и сопутствующих заболеваний. Тадалафил хорошо переносится и эффективен до 36 ч после применения, из-за длительного периода полувыведения его можно принимать 1 раз в день – режим, который некоторые пациенты и их партнерши находят менее обременительным. Именно благодаря этому эффекту большинство пациентов и их партнерш для лечения ЭД предпочитают тада-

лафил другим ингибиторам ФДЭ-5. В итоге у пациентов и их партнерш при использовании этого вида терапии снимается психологическая зависимость от времени приема препарата.

К несомненным преимуществам препарата тадалафил (**Сиалис**) можно отнести его пролонгированное действие при безопасности использования и низком числе побочных эффектов. Также немаловажным фактором является независимость эффекта от приема пищи и алкоголя, что позволяет пациенту вести обычный образ жизни.

Эффективность регулярного приема тадалафила в лечении ЭД и Энд

Ингибиторы ФДЭ-5 улучшают как системную, так и локальную эндотелиальную функцию после однократного приема. При этом до сих пор недостаточно исследованы влияние регулярного приема ингибиторов ФДЭ-5 на эндотелиальную функцию кавернозных артерий *in vivo*, а также связь между действием ингибиторов ФДЭ-5 на функциональное состояние эндотелия и их клинической эффективностью у больных с артериогенной ЭД.

Целью исследования, проведенного нами в клинике урологии РГМУ, являлась оценка степени влияния регулярного приема тадалафила на эректильную и эндотелиальную функцию у больных с артериогенной ЭД.

В исследование были включены 59 больных с клинической картиной артериогенной ЭД, которые получали тадалафил (Сиалис, Eli Lilly ICOS LLC, США). Средний возраст мужчин составил $54,9 \pm 12,1$ года. В дальнейшем в зависимости от дозы и режима получаемой терапии больные были рандомизированы на 2 сопоставимые подгруппы.

В 1-ю подгруппу вошли больные (29 мужчин), получавшие тадалафил в дозе 20 мг по 1 таблетке 1 раз в 3 дня регулярно. Пациенты 2-й подгруппы (30 больных) принимали тадалафил в дозе 20 мг «по требованию», не менее 4 и не более 8 таблеток в месяц. Длительность ЭД, антропометрические данные, возраст пациентов в подгруппах не обладали статистически значимыми различиями.

В дальнейшем проводили анализ эффективности тадалафила в подгруппах, сравнивая исходные данные показателя «эректильная функция» анкеты «Международный индекс эректильной функции» (МИЭФ) и степень его увеличения в различные периоды обследования.

Результаты исследования показали, что примерно у 75% пациентов, получавших тадалафил регулярно, было отмечено клинически значимое улучшение показателя МИЭФ (минимум 5 пунктов), что было достоверно выше относительно приема «по требованию» ($63,3\%$) ($p < 0,05$).

Таким образом, высокая эффективность, удобство приема и безопасность регулярного приема тадалафила дают преимущества в лечении пациентов с широким спектром ЭД и Энд [25].

Влияние тадалафила на кавернозную дисфункцию

Для оценки влияния тадалафила на кавернозную дисфункцию (кавернозную электрическую активность и гемодинамику полового члена) мы провели собственное исследование. 291 больной с ЭД различной этиологии в возрасте 21–73 лет (в среднем $59,1 \pm 14,7$ года) после обследования, включавшего анкетирование МИЭФ, фармакодоплерографию (ФДГ) и электромиографию (ЭМГ) полового члена, были разделены на груп-

пы, сопоставимые по возрасту, степени тяжести, предположительной этиологии и патогенезу ЭД. В группу тадалафила вошли 64 пациента, принимавших 20 мг тадалафила за 1 ч до полового акта в течение 6 мес. Контрольное обследование, проводившееся ежемесячно, включало анкетирование МИЭФ, ФДГ и ЭМГ полового члена.

Показатель «эректильная функция» МИЭФ при лечении тадалафилом возрос на 70,4% ($p < 0,05$). При ФДГ после лечения тадалафилом пиковая систолическая скорость в кавернозных артериях и индекс резистентности возросли на 21,3 и 38,2% соответственно ($p < 0,05$). Конечная диастолическая скорость достоверно уменьшилась на 32,8% ($p < 0,05$). При ЭМГ полового члена за время лечения тадалафилом доля норморефлекторных ЭМГ-кривых увеличилась на 48,8%, а количество арефлекторных ЭМГ-кривых достоверно сократилось на 65,6% ($p < 0,05$) [26–28].

Таким образом, по результатам ФДГ тадалафил оказывает влияние на показатели как артериального, так и венозного кровотока в половом члене, что делает его показанным в первую очередь при васкулогенной ЭД. При ЭМГ наблюдалось улучшение кавернозной электрической активности при лечении тадалафилом, очевидно, за счет улучшения гемодинамики полового члена и оксигенации кавернозной ткани. Кроме того, по результатам анкетирования МИЭФ тадалафил дает быстрый и стойкий реабилитационный эффект.

Эффективность применения тадалафила у мужчин с эякуляторной дисфункцией в сочетании с ЭД

Разновидностями эякуляторной дисфункции являются: анэякуляция (полное отсутствие как антеградной, так и ретроградной эякуляции), аноргазмия (невозможность испытать оргазм при половом акте, завершившемся эякуляцией), ретроградная эякуляция (эякуляторное нарушение характеризуется выбросом семенной жидкости в мочевого пузырь), преждевременная эякуляция (ПЭ) (возникает при минимальной сексуальной стимуляции до, во время или через короткий промежуток времени после пенетрации), затрудненная эякуляция, болезненная эякуляция.

Наиболее распространенным эякуляторным нарушением, а по некоторым данным, и самым частым проявлением сексуальной дисфункции, возникающим у 30–40% сексуально активных мужчин, является ПЭ. У 75% мужчин в определенные моменты жизни наблюдаются подобные проблемы. В отличие от ЭД, ПЭ часто страдают мужчины молодого и среднего возраста [29].

Представляем результаты исследования, включившего 85 мужчин с ПЭ и сопутствующей ЭД, целью которого была оптимизация их лечения с помощью препарата группы ингибиторов ФДЭ-5 – тадалафила.

На основании анамнеза больных разделили на 3 группы в зависимости от времени возникновения ПЭ и сопутствующей ЭД. В 1-ю вошли 25 пациентов с ПЭ, в дальнейшем осложненной ЭД, средний возраст пациентов составил $26,2 \pm 5,9$ года; во 2-ю – 20 больных ЭД с присоединившейся вторичной ПЭ (средний возраст – $36,4 \pm 7,9$ года); в 3-ю группу вошли 40 мужчин с первичной ПЭ без ЭД (средний возраст – $27,2 \pm 8,3$ года). Всем больным было проведено комплексное андрологическое обследование, включившее общеклинические лабораторные тесты, ультразвуковое исследование предстательной железы, бактериологический анализ секрета простаты. По антропометрическим показателям все группы были сопоставимыми ($p > 0,05$). С целью оценки

эректильной функции использовали анкету МИЭФ. Для определения длительности полового акта пациенты или их партнерши оценивали интравагинальное время до наступления эякуляции (ИВНЭ) с помощью секундомера, данные которого регистрировали при каждом визите пациента. Всем больным в регулярном режиме был назначен препарат группы ингибиторов ФДЭ-5 тадалафил в дозе 20 мг 3 р./нед. в течение 3 мес. Все это время пациенты регистрировали ИВНЭ, при каждом визите оценивалась эректильная функция по шкале МИЭФ. В дальнейшем пациентов наблюдали в течение 12 мес. с повторными визитами через 3, 6 и 12 мес.

Результаты анализа показали, что до лечения эякуляция у больных 1-й группы в среднем наступала через $1,2 \pm 0,5$ мин, что достоверно не отличалось от аналогичных показателей во 2-й и 3-й группах ($1,3 \pm 0,5$ и $1,2 \pm 0,4$ мин соответственно, $p = 0,1$). Число баллов при оценке эректильной функции по шкале МИЭФ в 1-й и 2-й группах соответствовало меньшим значениям ($20,5 \pm 0,5$ и $18,3 \pm 0,4$ соответственно), а результаты эректильной функции по шкале МИЭФ в 3-й группе были в пределах допустимой нормы ($26,5 \pm 0,5$) и имели достоверные различия с результатами 1-й и 2-й групп ($p < 0,05$).

При контрольном обследовании через 3, 6 и 12 мес. динамика изменений ИВНЭ в группах оказалась различной. При сопоставлении исходных результатов и после 3 мес. лечения тадалафилом мы получили достаточно интересные и клинически значимые факты. У пациентов 2-й группы отмечено значительное увеличение длительности полового акта ($9,2 \pm 0,7$ мин), что было достоверно больше, чем в 1-й и 3-й группах ($3,8 \pm 0,6$ и $2,8 \pm 0,5$ мин соответственно). Эти данные свидетельствуют о том, что увеличение ИВНЭ после приема тадалафила было значительно больше у пациентов с изначальной ЭД, в последующем осложненной ПЭ. По окончании 12-месячного наблюдения у больных 2-й группы средние показатели ИВНЭ были достоверно лучше, чем у пациентов 1-й и 3-й групп.

Анализируя исходные показатели эректильной функции по шкале МИЭФ и полученные после 3-месячного курса тадалафилом, можно отметить, что во 2-й группе также отмечался значительный прирост ($25,7 \pm 0,6$), достоверно больший, чем до лечения. По истечении 12-месячного наблюдения показатели эректильной функции по шкале МИЭФ во всех группах снизились, однако во 2-й группе отмечена динамика, более положительная, чем в 1-й и 3-й группах. Средние значения эректильной функции МИЭФ в 1-й и 3-й группах после окончания лечения и 12-месячного наблюдения достоверно не изменялись.

Переносимость препарата была хорошей. Наиболее частыми побочными эффектами тадалафила были головная боль (9%), гиперемия лица (8%), заложенность носа (6%), диспепсия (6%), повышенное потоотделение (3%). Побочные эффекты были невыраженными и носили временный характер. Ни один из пациентов не выбыл из исследования [30].

Полученные результаты демонстрируют, что тадалафил достоверно увеличивает как ИВНЭ, так и показатели эректильной функции по шкале МИЭФ у больных ПЭ и ЭД. Более подробный анализ показывает, что 3-месячный прием препарата тадалафил наиболее эффективен в группе больных, изначально страдающих ЭД. Эти факты позволяют говорить о том, что патогенез как ЭД, так и ПЭ не идентичен среди разных пациентов, а возникновение этих расстройств может быть обусловлено как психогенными, так и органическими причинами.

Сиалис® 5 мг

5 ПРИЧИН, ЧТОБЫ ПАЦИЕНТ ДОВЕРЯЛ ИМЕННО ВАМ

1. Вы назначаете эффективное лечение пациентам как с ЭД, так и с СНМП при ДГПЖ
2. Лечение, которое Вы назначаете хорошо переносится
3. Вы рекомендуете одно решение двух проблем
4. Вы даете возможность пациенту восстановить спонтанность сексуальных отношений
5. Вы используете хорошо изученное и надежное лечение



Сиалис® 5 мг – одно решение двух проблем

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ СИАЛИС 5 МГ

Торговое название препарата: Сиалис®

Международное (непатентованное) название: Тадалафил.

Лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа: Зректальной дисфункции средство лечения, ФДЭ-5 ингибитор.

Показания к применению: Зректальная дисфункция. Симптомы нижних мочевых путей у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Зректальная дисфункция у пациентов с симптомами нижних мочевых путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к тадалафилу или к любому веществу, входящему в состав препарата; В случае приема препаратов, содержащих любые органические нитраты; Применение у лиц до 18 лет; Наличие противопоказаний к сексуальной активности у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы: инфаркт миокарда в течение последних 90 дней, нестабильная стенокардия, возникновение приступа стенокардии во время полового акта, хроническая сердечная недостаточность II - IV классов по классификации NYHA, неконтролируемые аритмии, артериальная гипотензия (АД менее 90/50 мм рт.ст.), неконтролируемая артериальная гипертензия, ишемический инсульт в течение последних 6 месяцев; Потеря зрения вследствие неартериальной передней ишемической нейропатии зрительного нерва (вне зависимости от связи с приемом ингибиторов ФДЭ-5); Одновременный прием доксазозина, а также лекарственных средств для лечения эректальной дисфункции; Часто (более 2 раз в неделю) применение у пациентов с хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Способ применения и дозы: Для приема внутрь. Применение препарата Сиалис® по показанию эректальной дисфункции (ЭД). Для пациентов с частой сексуальной активностью (более двух раз в неделю): рекомендованная частота приема – ежедневно, один раз в сутки 5 мг, в одно и то же время,

вне зависимости от приема пищи. Суточная доза может быть снижена до 2,5 мг в зависимости от индивидуальной чувствительности. Для пациентов с нечастой сексуальной активностью (раз в две недели): рекомендовано назначение препарата Сиалис® в дозе 20 мг, непосредственно перед сексуальной активностью согласно инструкции по медицинскому применению препарата. Максимальная суточная доза препарата Сиалис® составляет 20 мг. Применение препарата Сиалис® по показанию ДГПЖ или ЭД/ДГПЖ. Рекомендованная доза препарата Сиалис® при применении один раз в сутки составляет 5 мг; препарат следует принимать приблизительно в одно и то же время дня, независимо от времени сексуальной активности. Продолжительность лечения устанавливается врачом индивидуально. У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (клиренс креатинина от 31 до 80 мл/мин) и средней степени тяжести (клиренс креатинина от 31 до 50 мл/мин) коррекция дозы не требуется. У пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин и на гемодиализе): применение препарата Сиалис® один раз в сутки не рекомендуется.

Побочное действие: Наиболее частыми нежелательными явлениями у пациентов с эректальной дисфункцией являются головная боль и диспепсия, а также боль в спине, миалгия, «приливы» крови к лицу, заложенность носа.

Наиболее частыми нежелательными явлениями у пациентов с ДГПЖ являются головная боль и диспепсия, боли в конечностях, гастроэзофагеальный рефлюкс, миалгия.

Форма выпуска: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг, 5 мг. По 14 таблеток в блистер, состоящий из фольги алюминиевой ламинированной и пленки ПВХ/ПЭ/ПЭТ/ФФ. По 1 или 2 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

За полной информацией обращайтесь к инструкции по медицинскому применению препарата Сиалис® 5 мг

Регистрационный номер: ЛП-000133 от 11.01.2011

www.ochenprosto.ru

Тел. +7 495 258 5001. Факс +7 495 258 5005. medinfo_ru@lilly.com.
ООО «Лилли Фарма» 123317 Москва, Пресненская наб., д.10

Lilly

На этапе первичного обращения важно проводить дифференциальную диагностику между ПЭ и ЭД, выяснять изначально причину того или иного состояния, т. к. оба эти состояния могут маскировать друг друга, тем самым затрудняя лечение.

ЭД, возникшая после ПЭ, чаще всего носит психогенный характер. Но у тех пациентов, у которых нарушение эрекции опережает ПЭ, в основном встречается органическая ЭД. В связи с тем, что ПЭ у данной категории больных является осложнением ЭД, использование ингибиторов ФДЭ-5 дает хороший клинический эффект за счет улучшения качества эрекции. Эффективность тадалафила среди больных, изначально имеющих ПЭ, можно также объяснить улучшением качества эрекции, которое позволяет пациентам более уверенно контролировать свой половой акт.

На сегодня нет идеального препарата для лечения больных с ПЭ. Однако внедрение в клиническую практику препаратов из группы ингибиторов ФДЭ-5 расширяет возможности терапии больных с ПЭ как в сочетании, так и без ЭД. С учетом фармакокинетических особенностей тадалафила можно считать наиболее подходящим препаратом группы ингибиторов ФДЭ-5 для лечения больных с ПЭ.

Эффективность тадалафила при СНМП (дисфункции мочеиспускания)

Многие пожилые мужчины наряду с ЭД отмечают и проблемы, связанные с мочеиспусканием, которые также ухудшают качество их жизни. Это 62,5% мужчин старше 50 лет [31]. Для стандартизации этих расстройств в 2002 г. Международным обществом по проблемам, связанным с недержанием мочи (ICS), утвержден термин «симптомы нижних мочевых путей» (СНМП). Данный термин объединяет в себе 3 группы симптомов: накопления, опорожнения и после опорожнения [32]. Наиболее часто встречаются симптомы накопления (51,3%), затем симптомы опорожнения (25,7%) и симптомы после мочеиспускания (16,9%) [31]. К симптомам опорожнения относят медленную или прерывистую струю мочи, разбрызгивание струи мочи, затрудненное начало мочеиспускания и натуживание при мочеиспускании [32]. Эти симптомы в основном являются следствием доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ).

Симптомы накопления включают учащенное мочеиспускание в дневное время, ноктурию (когда пациенту приходится просыпаться ночью, чтобы помочиться), urgency (непреодолимое желание помочиться) и недержание мочи [32]. Эти симптомы чаще наблюдаются при гиперактивном мочевом пузыре (ГАМП), который является симптомокомплексом, включающим urgency и/или urgency недержание мочи, которые обычно сопровождаются учащенным дневным мочеиспусканием или ноктурией [33]. Часто симптомы накопления у мужчин могут являться вторичными по отношению к инфравезикальной обструкции (ИВО), вызванной ДГПЖ [34, 35].

Симптомы опорожнения, связанные с ИВО вследствие ДГПЖ или дисфункции детрузора, и симптомы накопления широко распространены у пожилых мужчин и часто сочетаются [31, 35].

К последней группе СНМП относятся чувство неполного опорожнения мочевого пузыря и терминальное «подкапывание» [32].

До недавнего времени многие авторы не находили связи между ЭД и СНМП, несмотря на общие факторы риска (возраст, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, гиподинамия, гиперхолестеринемия, куре-

ние и депрессия). Считалось что эти расстройства развиваются вне зависимости друг от друга [36]. Однако исследователи не могли не обратить внимания на то, что взаимосвязь этих двух расстройств гораздо сильнее, чем может показаться на первый взгляд. В последние годы в периодических изданиях стало появляться все больше данных, свидетельствующих о возникновении и/или прогрессировании ЭД в связи с наличием и значительной выраженностью СНМП. Было показано, что эта взаимосвязь выражена настолько сильно, что ее нельзя объяснить только тем, что оба нарушения встречаются в сходных возрастных группах. По данным А.М. Mondul et al. [37], при наличии у мужчин СНМП риск развития ЭД оказался выше на 40%. Слабой стороной данной работы является отсутствие разделения симптомов на группы и оценки взаимосвязи каждой из них с ЭД [36, 38, 39]. Таким образом, до настоящего времени вопрос степени влияния различных групп СНМП на ЭД остается открытым.

Исследователи, разделявшие СНМП на симптомы накопления и опорожнения и отдельно оценивавшие влияние на ЭД, представляют противоречивые результаты. Одни говорят об увеличении распространенности ЭД при наличии симптомов накопления [36, 40], другие, напротив, считают, что взаимосвязь ЭД с симптомами опорожнения гораздо сильнее, чем с симптомами накопления [41–43]. Зачастую данные разных исследований сложно сопоставить ввиду использования авторами различных методик диагностики как ЭД, так и СНМП. К примеру, в США для оценки СНМП используется опросник Американской урологической ассоциации AUA-SI, в то время как в Европе, в т. ч. и России, более распространена шкала IPSS. Однако существуют крупные исследования, объединяющие данные как европейских, так и американских центров, например исследование MSAM-7, которое доказало наличие взаимосвязи ЭД и СНМП [38]. Было показано, что СНМП являются независимым фактором риска для ЭД, вторым по распространенности после возраста. Таким образом, несмотря на результаты ряда исследований, не выявивших статистически значимой связи ЭД с СНМП [44, 45], вопрос взаимосвязи ЭД и СНМП в настоящее время уже практически не обсуждается.

Однако наличие убедительных доказательств связи ЭД с СНМП еще не объясняет того, на каком уровне эта взаимосвязь возможна. В настоящее время наиболее популярны и обсуждаемы 4 механизма: уменьшение содержания оксида азота (NO), нарушение регуляции Ро-киназы (РоК), гиперактивность вегетативной нервной системы и атеросклероз сосудов малого таза [46]. Причем эти звенья патогенеза ЭД и СНМП могут действовать как раздельно, так и дополняя друг друга. Факторы риска для одного из них могут оказаться и факторами риска для другого, а каскадный механизм вторичных мессенджеров в конце концов приводит к сокращению гладкомышечных клеток (ГМК) кавернозных тел, а также тканей шейки мочевого пузыря и предстательной железы (ПЖ). К сожалению, в настоящее время окончательная роль во взаимосвязи ЭД и СНМП не установлена ни для одного из этих механизмов, это является предметом дальнейших исследований.

Наиболее изученным является NO-механизм, связывающий ЭД с СНМП. NO-система (сам оксид азота и NO-синтаза) считается главным регулятором расслабления ГМК кавернозных тел полового члена, что приводит к эрекции. Роль NO и наличие ФДЭ в тканях нижних мочевых путей (ПЖ, мочевого пузыря и моче-

испускательного канала) в настоящее время активно изучаются. Наличие и функциональное значение ФДЭ 4-го и 5-го типов в ПЖ уже установлено [47]. Выявлено наличие данного фермента в тканях мочевого пузыря, а в исследованиях *in vitro* на крысах была доказана эффективность ингибиторов ФДЭ-5 при наличии ИВО [48–50]. Более того, установлено, что в мышечном слое стенки уретры человека вокруг кровеносных сосудов и в уретрии присутствует большое количество нервных волокон, содержащих NO-синтазу [51]. Активность НАДФ, гистохимического маркера NO-синтазы, в тканях мочевого пузыря, позволяет предположить, что в нижних мочевых путях NO выполняет функции нейромодулятора. Оксид азота активирует гуанилатциклазу ГМК, что в свою очередь повышает уровень цГМФ, который отвечает за расслабление ГМК и тумесценцию. Ингибиторы ФДЭ-5, применяемые для лечения ЭД, препятствуют деградации и гидролизу цГМФ, тем самым оказывая влияние на кавернозную и другие ткани, в которых имеется фермент ФДЭ-5. Несмотря на это, точный механизм, посредством которого цГМФ вызывает расслабление ГМК, остается невыясненным и является предметом дальнейших исследований. И все же данная концепция выдвигает на первое место в регуляции тонуса ГМК нижних отделов мочевого тракта человека механизм, опосредуемый NO/цГМФ.

Таким образом, NO-система является возможной целью прямого или опосредованного фармакологического воздействия на повышенную сократимость нижних мочевых путей. Все вышесказанное позволяет считать представленную теорию наиболее доказанной и приемлемой с точки зрения взаимосвязи ЭД и СНМП.

Диффузный атеросклероз сосудов ПЖ, полового члена и мочевого пузыря является еще одним возможным фактором, связывающим СНМП и ЭД [52]. Согласно этой теории, известные факторы риска ЭД (гипертензия, курение, гиперхолестеринемия и сахарный диабет) также оказывают косвенное влияние на СНМП. В эпидемиологическом исследовании наличие у пациента двух факторов риска ассоциировалось с более высокими показателями шкалы IPSS по сравнению с теми, кто не имел ни одного фактора риска [46].

Можно предположить, что если между СНМП и ЭД существует тесная взаимосвязь, то лечение одного заболевания может оказывать положительное влияние и на другое. Принятые в настоящее время теории патогенеза данной взаимосвязи, особенно гипотеза о роли Энд, на патофизиологическом уровне обосновывают применение пациентами с сочетанием ЭД и СНМП препаратов группы ингибиторов ФДЭ-5.

Эффективность и безопасность тадалафила в лечении СНМП при ДГПЖ у пациентов с ЭД изучали в многочисленных клинических исследованиях с участием более 1000 мужчин. По данным метаанализа, опубликованного в 2012 г., при лечении тадалафилом 5 мг 1 р./сут среднее уменьшение выраженности симптомов по шкале IPSS составило примерно 3 балла [53, 54].

Результаты многочисленных исследований явились основанием для регистрации нового показания для препарата тадалафил 5 мг. В России в настоящее время тадалафил (Сиалис 5 мг) – единственный ингибитор ФДЭ-5, который может применяться для лечения пациентов с ЭД и СНМП на фоне ДГПЖ. Инструкция по медицинскому применению препарата Сиалис 5 мг для ежедневного приема теперь включает следующие показания: ЭД; СНМП у пациентов с ДГПЖ; ЭД у пациентов с СНМП на фоне ДГПЖ [55].

Заключение

На сегодняшний день опыт применения тадалафила начиная с 2002 г. на кафедре урологии РНИМУ под руководством члена-корреспондента РАМН Е.Б. Мазо и отделения андрологии и урологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России позволяет говорить о полипотентной эффективности и безопасности применения этого ингибитора ФДЭ-5 в лечении многих урологических дисфункций. Таким образом, не только ЭД, но и Энд, дисфункция кавернозных тел, эякуляторная дисфункция (ПЭ) и СНМП (дисфункция мочеиспускания) могут эффективно лечиться с помощью тадалафила. Данное направление, несомненно, будет являться предметом дальнейших исследований.

Литература

- Guay AT. Erectile Dysfunction – Endothelial Dysfunction. *Endocrinol // Metab. Clin. N. Am.* 2007. Vol. 36. P. 453–463.
- Watts G.F., Chew K.K., Stuckey B.G. The erectile-endothelial dysfunction nexus: new opportunities for cardiovascular risk prevention // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2007. Vol. 4 (5). P. 263–273.
- Braun M., Wassmer G., Klotz T. et al. Epidemiology of erectile dysfunction: Results of the 'Cologne Male Survey' // *Int. J. Impot. Res.* 2000. Vol. 12. P. 305–311.
- Ponholzer A., Temml C., Mock K. et al. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in 2869 men using a validated questionnaire // *Eur. Urol.* 2005. Vol. 47. P. 80–86.
- Рафальский В.В. Подходы к рациональному выбору ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа // *Фарматека.* 2004. Т. 19–20. С. 1–8.
- Brock G. Oral agents: First-line therapy for erectile dysfunction // *Eur. Urol.* 2002; suppl. 1. P. 12–18.
- Young J.M., Feldman R.A., Auerbach S.M. et al. Tadalafil Improved Erectile Function at twenty-Four and Thirty-Six Hours After Dosing in Men With Erectile Dysfunction: US Trial // *J. Androl.* 2005. Vol. 26. P. 310–318.
- Giuliano F., Varfese L. Tadalafil: a novel treatment for erectile dysfunction // *Eur. Heart J.* 2002. 4 (suppl. H). H24–H31.
- Saenz de Tejada I., Anglin G., Knight J.R., Emmick J.T. Effects of Tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes // *Diabet Care.* 2002. Vol. 25. P. 2159–2164.
- Moncada I., Chan M., Damber J.-E., Varanese L. Sexual intercourse attempts pattern in men with erectile dysfunction taking Tadalafil 3 times per week versus on demand: Results from the SURE // *Int. J. Impot. Res.* 2003. Vol. 15 (Suppl. 6). P. 2–4.
- Shabsigh R., Burnett A.L., Eardley I. et al. Time from dosing to sexual intercourse attempts in men taking tadalafil in clinical trials // *BJU Int.* 2005. Vol. 96 (6). P. 857–863.
- Stroberg P., Murphy A., Costigan T. Switching Patients with Erectile Dysfunction from Sildenafil Citrate to Tadalafil: Results of a European Multicenter, Open-Label Study of Patient Preference // *Clin. Ther.* 2003. Vol. 25 (11). P. 2724–2737.
- Eardley I.V., Mirone F., Montorsi D. et al. An open-label, multicentre, randomized, crossover study comparing sildenafil citrate and tadalafil for treating erectile dysfunction in men naive to phosphodiesterase 5 inhibitor therapy // *Sexual Medicine.* 2005. Vol. 96. P. 1323–1332.
- Lee J., Pommerville P., Brock G. et al. Physician-rated patient preference and patient- and partner-rated preference for tadalafil or sildenafil citrate: results from the Canadian «Treatment of Erectile Dysfunction» observational study. // *BJU International.* 2006. Vol. 98. P. 623–629.
- Jackson G., Kloner R.A., Costigan T.M. et al. Emmick Update on the clinical trials of tadalafil demonstrates no increased risk of cardiovascular adverse events // *J. Sex. Med.* 2004. Vol. 1. P. 157–163.
- Kloner R.A., Jackson G., Hutter A.M. et al. Cardiovascular safety update of tadalafil: retrospective analysis of data from placebo-controlled and open-label clinical trials of tadalafil with as needed, three times-per-week or once-a-day dosing // *Am. J. Cardiol.* 2006. Vol. 97. P. 1778–1784.
- Emmick J.T., Stuewe S.R., Mitchell M. Overview of the cardiovascular effects of tadalafil // *Eur. Heart J.* 2002. Vol. 4 (Suppl. H). H32–47.
- Hickey K., Bokhari S., Shahzad A. et al. Tadalafil does not alter coronary perfusion at rest or after pharmacological stress in subjects with coronary artery disease // *Eur. Heart J.* 2003. Vol. 24 (Abstr. Suppl.). P. 563.
- Kloner R., Mitchell M., Bedding A., Emmick J. Pharmacodynamic interactions between tadalafil and nitrates compared with sildenafil // *J. Urol (Baltimore).* 2002. Vol. 167 (4). P. 176–177, abstr. 708.

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

Медикаментозно-индуцированный остеопороз – темная сторона андроген-депривационной терапии распространенного рака предстательной железы

¹ ФГБОУ ВПО «РУДН», Москва

² Клиника профессора Калининко, Москва

Профессор С.Ю. Калининко ^{1,2}, профессор И.А. Тюзиков ²

Для цитирования. Калининко С.Ю., Тюзиков И.А. Медикаментозно-индуцированный остеопороз – темная сторона андроген-депривационной терапии распространенного рака предстательной железы // РМЖ. 2015. № 26. С. 1568–1572.

Введение

Остеопороз до недавнего времени рассматривался исключительно как проблема стареющих женщин в менопаузе [1–3]. Однако сегодня эта глобальная медико-социальная проблема становится крайне актуальной и для мужской части населения, а остеопороз в общей структуре смертности человека в XXI в. уже занимает 4-е место после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и сахарного диабета (СД) 2-го типа, которые, являясь возраст-ассоциированными заболеваниями, характеризуются выраженной тенденцией к омоложению [4–6]. Следовательно, можно в полной мере говорить о современной мировой эпидемии остеопороза, который плохо выявляется в общей клинической практике и врачами-специалистами, но не потому, что нет объективных методов его ранней диагностики и эффективного лечения, а потому, что у врачей отсутствует настороженность в отношении остеопороза, особенно когда речь идет о проблемах мужского здоровья. Этому немало способствует бытующее до сих пор неверное представление о данном заболевании как о преимущественно женской проблеме.

Современная эпидемиология остеопороза

Согласно результатам одного из новейших крупномасштабных популяционных исследований NOREPOS, включавшего почти 85 тыс. измерений минеральной плотности костей (МПК) и данные о 140 тыс. переломах бедра в Норвегии в 1994–2008 гг., каждый час в этой стране происходит новый перелом шейки бедра; около 25% больных умирает в течение 1 года после перелома; более 12% больных переносят повторный перелом бедра в течение 10 лет после первого перелома, и только 16% больных используют препараты для лечения остеопороза в течение 1 года после перелома шейки бедра [7]. Частота остеопороза в Германии у лиц старше 50 лет составляет не менее 14%: им страдают около 24% женщин и 6% мужчин в этом возрасте [8]. Общее число больных остеопорозом в Германии приближается к 6,3 млн человек, при этом ежегодно выявляется еще 885 тыс. новых случаев остеопороза. Общая частота переломов в связи с остеопорозом в общей структуре травматологической патологии составляет сегодня в Германии не менее 52% [8]. В национальном американском исследовании NIANES III распространенность остеопороза шейки бедра составила 18%, остеопении – 47,5% [9].

В России дела обстоят гораздо хуже. Согласно только официальным данным Российской ассоциации по остеопорозу, в группе риска по остеопорозу в РФ состоит 34 млн человек, т. е. примерно 24% населения страны. При этом около 14 млн жителей страны уже страдают

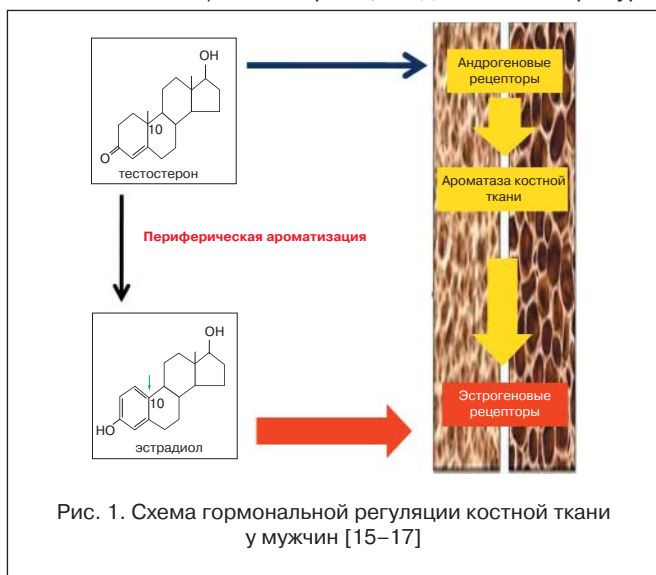
этим опасным заболеванием, и еще у 9 млн пациентов диагностированы клинически выраженные переломы, связанные с остеопорозом [10]. В России остеопороз имеют 33,8% женщин и 26,9% мужчин старше 50 лет, а еще у 43,3% женщин и 44,1% мужчин определяются признаки остеопении [11]. Каждые 5 мин в России происходит перелом проксимального отдела бедра, а это более 100 тыс. переломов ежегодно. Каждую минуту среди людей старше 50 лет случаются 7 переломов позвонков [10, 11]. После первого перелома риск последующих переломов любой локализации составляет 86%, при этом получение первого перелома позвонка в 5 раз увеличивает риск повторных переломов позвонков и в 2 раза – переломов бедра, запускается так называемый «каскад переломов». В среднем остеопороз уменьшает ожидаемую продолжительность жизни на 12–20% [10]. В некоторых регионах России летальность в течение первого года после перелома шейки бедренной кости достигает 50–90%. До 100% пациентов с переломом шейки бедра не выздоравливают окончательно [10, 11]. Особенно плохо остеопороз выявляется в популяции мужчин, чему немало способствует до сих пор бытующий неверный традиционный взгляд на остеопороз как исключительно женскую проблему. В итоге долгие годы остеопороз протекает латентно, а самым страшным проявлением «молчаливого», т. е. вовремя не выявленного остеопороза, являются остеопоротические переломы шейки бедра, позвоночника, предплечья, связанные с хрупкостью костной ткани. Эти переломы для мужчин более опасны, чем для женщин, т. к. сопровождаются в 2 раза большей смертностью и возникают в среднем на 7 лет раньше, чем у женщин, т. е. в еще относительно трудоспособном возрасте [12]. В рамках европейских программ изучения остеопороза (EVOS и EPOS) Институтом ревматологии РАН были собраны сведения о частоте остеопороза и остеопении в России. У женщин частота остеопороза поясничного отдела позвоночника составила 33,8%, шейки бедра – 43,3%; у мужчин эти величины составили 26,9% и 44,1% соответственно. В течение последующих 5 лет отмечено увеличение частоты остеопороза в этой же выборке – до 40% у женщин и до 35,5% у мужчин [10–12]. Таким образом, современные эпидемиологические данные наглядно свидетельствуют о том, что во многих странах мира, в т. ч. и в России, имеет место «безмолвная пандемия безмолвного убийцы» под названием «osteoporosis» [7–12].

Клиническая эндокринология костной ткани у мужчин

Согласно общепринятой точке зрения, наиболее критическими гормонами костного метаболизма у обоих

полов являются эстрогены [13, 14]. Этим фактом традиционно объясняется превалирование среди больных остеопорозом женщин, т. к. эстрогены являются у них основными половыми стероидными гормонами. Именно поэтому наибольшую опасность остеопороз представляет для женщин в постменопаузе – при возрастном дефиците половых гормонов, когда вероятность наступления перелома у пациенток старше 50 лет достигает 53% [10, 12]. Однако у мужчин, как и у женщин, эстрогены также являются ключевыми гормонами костного метаболизма, хотя его гормональная регуляция у мужчин имеет свои характерные особенности, связанные с источниками и механизмами синтеза эстрогенов в мужском организме [15]. Известно, что у взрослых мужчин уровень эстрадиола более выражено коррелирует с плотностью и потерей костной ткани, чем уровень тестостерона. Об этом говорят данные исследования молодых мужчин с резистентностью к эстрогенам или дефицитом ароматазы. Более того, уровень и эстрогенов, и андрогенов универсально ассоциируется с риском переломов у пожилых мужчин. Уровень эстрадиола крови является предиктором риска переломов независимо от уровня тестостерона [16]. У мужчин тестостерон может оказывать прямое влияние на андрогеновые рецепторы, обильно представленные в клетках костной ткани. Такой «местный» тестостерон далее подвергается ароматизации непосредственно в костной ткани, богатой ферментом ароматазой, и образовавшийся в кости «местный» эстрадиол оказывает свое влияние на эстрогеновые рецепторы остеобластов и остеокластов [17]. Однако подавляющее большинство мужских эстрогенов (до 80%), оказывающих свое влияние на состояние костного метаболизма, образуется из тестостерона вне костной ткани в результате ароматизации в периферических органах и тканях (печень, кожа, жировая ткань). Таким образом, несмотря на то, что наиболее выраженным остеомодулирующим эффектом у мужчин, как и у женщин, обладают эстрогены, у мужчин они образуются непосредственно из тестостерона. Поэтому для здоровья костной ткани у мужчин крайне важен нормальный уровень эндогенного тестостерона [15]. В целом же современные данные свидетельствуют о том, что тестостерон и эстрогены у мужчин в отношении костной ткани работают как синергисты [15–17] (рис. 1).

Любой дефицит тестостерона у мужчин способен приводить к дефициту эндогенных эстрогенов и развитию остеопении/остеопороза, и данные литературы



свидетельствуют, что частота остеопении, остеопороза и переломов увеличивается у молодых и пожилых мужчин с гипогонадизмом [18]. Как ни парадоксально, но частота остеопороза в возрасте до 40 лет в популяции мужчин несколько выше, чем у женщин аналогичного возраста. Основную массу мужчин с остеопорозом в этом возрасте составляют мужчины с врожденным дефицитом тестостерона (в частности, самой частой причиной остеопении/остеопороза и связанных с ними патологических переломов у молодых мужчин до 30 лет является синдром Клайнфельтера), выявление, а тем более гормональная коррекция которого в клинической практике происходит крайне недостаточно [14, 17]. По мере старения мужчины дефицит тестостерона усугубляется, поэтому у пожилых мужчин частота остеопороза и связанных с ним переломов примерно к 50–60 годам сравнивается с таковой у женщин, однако их последствия для мужчин оказываются более тяжелыми, чем для женщин. Так, снижение уровня тестостерона является примерно у 30% пожилых мужчин с переломами позвоночника и до 50% пожилых мужчин с переломами шейки бедра, среди которых общая летальность в течение первого года после перелома составляет 30–50%, в то время как у женщин около 20% [18, 19] (рис. 2).

В недавних метаанализах дефицит тестостерона (гипогонадизм) у мужчин был идентифицирован как известное расстройство, достоверно ассоциированное со вторичным остеопорозом [20, 21]. Согласно последнему руководству по остеопорозу Европейского эндокринологического общества (EES), предлагается проводить измерение уровня общего тестостерона у всех мужчин, обследуемых по поводу остеопороза или при оценке назначения им лечения костно-активными веществами [22]. Согласно последнему руководству по мужскому гипогонадизму Международного общества по изучению вопросов старения мужчин (ISSAM), у мужчин старшего возраста низкий уровень тестостерона ассоциирован с повышенным риском падений [23]. Терапия тестостероном оказывает благоприятное действие на мышечную массу и силу, что может уменьшать склонность к падениям и, таким образом, снижать риск переломов [24, 25]. Поэтому данным руководством у стареющих мужчин с гипогонадизмом при нормальной плотности костей рекомендована оценка плотности костей с 2-летним интервалом [23]. У мужчин со сниженной минеральной плотностью костей (МПК), получаю-



щих терапию тестостероном, стабилизация или прогрессирование состояния могут мониторироваться ежегодно методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Данный метод является «золотым стандартом», который предоставляет наиболее надежную информацию [23]. Также можно применять количественную компьютерную томографию (кКТ), однако при этом пациенты получают большую дозу облучения. Для клинических оценок ультразвуковые методы измерения плотности костей отражают изменения в ответ на применение тестостерона и могут использоваться в отсутствие других методов [26]. Таким образом, костная ткань – это эндокринно активный орган, в регуляции функций которого принимают активное участие половые гормоны (у мужчин – эстрогены и отчасти тестостерон) и гормоны, регулирующие метаболизм кальция, включая паратиреоидный гормон, 1,25(OH)-витамин D и кальцитонин, которые оказывают влияние на костную резорбцию и костную регенерацию. Все эти гормоны влияют как на количество, так и на качество костной ткани. Эстрогены ингибируют костную резорбцию, поэтому эстрогенотерапия оказывает профилактический и терапевтический эффект в отношении остеопороза. Андрогены являются важнейшим источником эстрогенов, в которые они способны трансформироваться под влиянием фермента ароматазы, но при этом андрогены способны оказывать и самостоятельные стимулирующие эффекты на костную ткань [27]. Поэтому любое медикаментозное внедрение в гомеостаз эстрогенов и тестостерона у мужчин чревато развитием остеопении и остеопороза [28].

Медикаментозно-индуцированный остеопороз: кто виноват?

Снижение плотности костной ткани и развитие остеопении, а затем и остеопороза в результате применения тех или иных лекарственных препаратов, к сожалению, уже давно не рассматривается в медицинской практике как некий необычный или редкий факт, о чем свидетельствует имеющийся термин «медикаментозно-индуцированный остеопороз», отражающий побочные эффекты некоторых видов фармакотерапии на здоровье костной ткани. Эта проблема становится все актуальнее, поскольку в современной медицине при лечении многих заболеваний продолжает культивироваться полипрагмазия – одновременное назначение более 5 медикаментозных препаратов без учета их взаимо-

действия и последствий для метаболического гомеостаза, в т. ч. для костного метаболизма. Трагизм ситуации усугубляется еще и тем, что медикаментозно-индуцированный остеопороз у этой категории пациентов в большинстве случаев диагностируется слишком поздно, чаще всего, когда он уже манифестирует первым спонтанным переломом.

Традиционно негативные побочные эффекты в отношении метаболизма костной ткани приписываются прежде всего глюкокортикоидам, находящим свое применение в различных отраслях медицины, в т. ч. при лечении гормонорефрактерного рака предстательной железы (РПЖ) [29, 30]. Эти гормоны нарушают остеогенез (ингибируют дифференцировку остеобластов и их функции, одновременно активируя костную резорбцию). Свои негативные остеогенные эффекты глюкокортикоиды оказывают посредством влияния на активность рецептора активации лиганда ядерного фактора kappa-B (RANKL – Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) – мембранного белка-цитокина семейства факторов некроза опухоли, продуцирующегося геном человека TNFSF11 и играющего важную роль в метаболизме костной ткани, активирующего остеокласты [31]. Кроме того, глюкокортикоиды ингибируют абсорбцию кальция из кишечника, приводя к метаболической гипокальциемии, а развивающийся в ответ на это вторичный гиперпаратиреоз ускоряет процессы костной резорбции. Потеря костной ткани на фоне длительного приема глюкокортикоидов развивается очень рано (потеря 3–5% костной ткани в течение 1-го года терапии и далее по 1% ежегодно) [31]. Остеопения/остеопороз нередко осложняет также длительную заместительную терапию супрессивными дозами тиреоидных гормонов, например, у женщин с гипотиреозом: L-тироксин в дозах >0,093 мг/сут ведет к костной резорбции, одной из причин которой может быть супрессивно низкий уровень ТТГ [31]. К развитию остеопороза могут привести и некоторые пероральные антидиабетические препараты (например, тиазолидиндионы), в большей степени усиливающие адипогенез, а не остеогенез, что повышает риск переломов в связи с потерей костной массы [31]. Переломы также часто наблюдаются при лечении селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), антиконвульсантами, диуретиками, антикоагулянтами и ингибиторами протонной помпы [31]. В то же самое время есть данные, что статины, β-блокаторы и нитраты могут ассоциироваться со снижением риска переломов [32].



Лекарственные препараты, которые характеризуются высоким риском остеопороза и переломов, прежде всего приводят к индукции гипострогенизма – дефициту эстрогенов, которые являются самыми критическими гормонами костного метаболизма как у женщин, так и у мужчин. Поэтому сегодня становится понятно, что любая медикаментозная супрессия половых гормонов у мужчин оказывает негативное влияние на здоровье костной ткани, снижая ее плотность и повышая риск переломов [33].

РПЖ – типичный пример гормонозависимого рака, при лечении которого в стадии местного распространения или диссеминации (Т3-4) приходится использовать антиандрогены и агонисты/антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (Гн-РГ), нарушающие естественный баланс эстрогенов и андрогенов. Кроме того, нередко применяемая химиотерапия и дополнительные адъювантные препараты могут дополнительно приводить к нарушениям в эндокринной системе пациентов. Поэтому сегодня можно говорить о таком фармакологическом феномене при лечении некоторых форм РПЖ, как «остеотоксичность противораковой гормональной терапии», которую больше нельзя игнорировать [34–38] (рис. 3).

Клинико-эпидемиологические аспекты остеопороза у мужчин, получающих андроген-депривационную терапию (АДТ) РПЖ

Несмотря на то, что андрогенный сигнал традиционно рассматривается как ключевой фактор регуляции метаболизма предстательной железы и один из механизмов ее раковой трансформации, в настоящее время в научной литературе все чаще подчеркивается неблагоприятное влияние АДТ на костный метаболизм у пациентов с высоким риском метастатического РПЖ [39]. Согласно опубликованным данным, АДТ ассоциируется с риском развития тяжелого гипогонадизма, что позволяет рассматривать мужчин, получающих такую терапию, как уникальную метаболическую модель тяжелого дефицита половых стероидных гормонов, развивающуюся в разные сроки с момента лишения мужчины эффектов тестостерона, среди последствий которого можно смело называть кардиометаболические и костно-мышечные заболевания, включая остеопению/остеопороз [39]. Согласно данным Н. Rhee et al. (2015), которые провели анализ всех доступных публикаций по АДТ РПЖ за период с 2005 по 2014 г., данный вид терапии ассоциируется с целым спектром побочных эффектов, начиная с кардиоваскулярных заболеваний, СД 2-го типа и остеопороза и заканчивая депрессией, когнитивными нарушениями и сексуальной дисфункцией, поэтому сегодня пришло время осуществлять активный мониторинг состояния костной ткани при проведении АДТ у больных РПЖ (включая денситометрию) и коррекцию ее возможных побочных эффектов в рамках междисциплинарного взаимодействия врачей различных специальностей [40]. Пока же частота применения денситометрии в онкоурологической практике при ведении пациентов с РПЖ на фоне АДТ с целью раннего выявления остеопении/остеопороза не превышает 8,8%, а 87,3% пациентов с неметастатическим РПЖ никогда не подвергаются диагностической денситометрии и не получают специфической антиостеопенической или антиостеопоретической терапии, поскольку в процессе АДТ состояние костной ткани остается неоцененным, а остеопения/остеопороз, соответственно, – не диагностированными и не лечеными [41–43]. В настоящее время некоторые специалисты обосновывают точку зрения,

согласно которой имеются все основания рассматривать мужчин с РПЖ, получающих АДТ, как группу высокого риска развития психосексуальной дисфункции, остеопороза, переломов, СД и кардиоваскулярных заболеваний, особенно при большой длительности АДТ, которая пролонгирует и усугубляет состояние гипострогенизма у мужчин [44]. Поэтому сегодня выдвигается новая концепция – концепция «костного и мышечного здоровья», которая обязательно предполагает осуществление диагностики, профилактики и лечения любых потерь костной (остеопения/остеопороз) и мышечной (саркопения) массы на фоне любой противораковой терапии (включая АДТ), что позволит осуществлять эффективное управление остеопорозом, остеопоретическими переломами и саркопенией, находящимися в теснейших патогенетических связях как между собой, так и с жировой тканью [45–48] (рис. 4).

Интерес к данной проблеме возник сравнительно недавно, однако ее огромная актуальность уже нашла свое отражение в огромном количестве публикаций последних лет, поскольку, с одной стороны, АДТ в рамках максимальной андрогенной блокады (МАБ) остается «золотым стандартом» терапии местно-распространенного и диссеминированного (метастатического) РПЖ, альтернативы которой пока не существует, а с другой стороны, РПЖ в современной популяции мужчин продолжает занимать 3-е место в структуре онкологической смертности, уступая лишь раку легких и желудка [49, 50]. Согласно имеющимся данным, недиагностированный остеопороз сопутствует многим пациентам с установленным диагнозом РПЖ еще до начала АДТ, а затем на ее фоне его частота неуклонно увеличивается. Так, по результатам двойной энергетической Х-абсорбциометрии (ДЭХА), у 105 пациентов с местно-распространенным и диссеминированным РПЖ в возрасте 53–91 года, которым была показана АДТ, при обследовании популяции датских мужчин частота остеопении составила 58%, а частота остеопороза – 10% соответственно [51]. Полученные данные говорят о том, что практически 2/3 мужчин с РПЖ, которым предстоит АДТ, уже имеют невыявленные нарушения метаболизма костной ткани, поэтому исходный скрининг МПК сегодня необходимо выполнять каждому пациенту с РПЖ, которому предстоит АДТ [51]. В ходе дальнейшего проведения АДТ частота остеопороза у мужчин с РПЖ повышается еще в большей степени, составляя, согласно данным новейшего метаанализа (2014), от 9 до 53% в зависимости от длительности АДТ, стадии РПЖ, этнических особенностей пациентов [52]. Однако выполнение ДЭХА пациентам с РПЖ не входит в существующие стандарты обследования, поэтому выявляемость остеопении/остеопороза в онкоурологической практике крайне низка [53]. Только 38% мужчин, получающих АДТ, подвергаются двойной рентгеновской абсорбциометрии в течение первых 2 лет противоракового лечения [54]. По данным М.Е. Suarez-Almazor et al. (2014), обработавших результаты лечения 2290 мужчин с РПЖ на фоне АДТ, только 8,6% пациентов подвергались ДЭХА за 1 год до и в течение 6 мес. в процессе выполнения АДТ, только 5,6% пациентов дополнительно получали остеотропные препараты на фоне АДТ, и только 12,6% были полноценно обследованы перед АДТ и получали в процессе терапии остеопротективные препараты [55]. Проблема осложняется не просто существенным ростом частоты недиагностированного и потому не леченого остеопороза у мужчин с РПЖ, получающих АДТ. Главное негативное последствие любой андрогенной депривации у мужчин с РПЖ состоит во взаимном отя-

гощении всех коморбидных заболеваний, включая остеопению/остеопороз, в условиях полной медикаментозной и/или хирургической кастрации мужчины [56]. Согласно новейшим данным, на фоне АДТ не просто увеличивается частота остеопороза, но неуклонно увеличивается распространенность других соматических коморбидных заболеваний, в основе патогенеза которых прямо или косвенно лежит гипогонадизм – дефицит мужских половых гормонов (тестостерона) [35, 57]. Вот почему уже в течение первых 2 лет с момента начала АДТ 87% мужчин с РПЖ имеют избыточный вес или ожирение, 61% страдают артериальной гипертензией, у 56% имеет место гиперхолестеролемиа, 27% уже имеют кардиоваскулярные заболевания, 11% страдают остеопорозом, а еще у 40% пациентов имеется остеопения. Через 2 года АДТ отмечается дальнейшее увеличение окружности талии (на 2,6–6,3 см), у мужчин без СД 2-го типа на 13–34% повышается уровень гликированного гемоглобина HbA1c в крови, а распространенность анемии увеличивается с 13,8% до 32,5%. При этом стабилизация МПК в процессе АДТ отмечалась только у мужчин, одновременно с АДТ получавших антирезорбтивную специфическую терапию (бисфосфонаты) [57].

Итак, сегодня АДТ в рамках МАБ (максимальной андрогенной блокады), бесспорно, является «золотым стандартом» лечения мужчин с РПЖ в стадии Т3-4 [58–60]. Однако при этом доступные метаанализы указывают, что небольшое преимущество с точки зрения общей и раково-специфической выживаемости пациентов в течение 5 лет на фоне МАБ имеет сомнительное клиническое значение, поскольку сопряжено с дополнительной токсичностью и выраженными побочными эффектами, что существенно снижает качество жизни пациентов, получавших МАБ [61, 62]. Выход из этой ситуации может быть только один – чтобы уменьшить частоту назначения АДТ больным с РПЖ и свести к минимуму ее побочные эффекты (в т. ч. в виде остеопении/остеопороза), нужно уменьшить число этих больных, т. е. существенно улучшить скрининг и выявление РПЖ на самых ранних локальных стадиях Т1-2, когда возможно полное излечение от РПЖ. К сожалению, результаты одной из последних диспансеризаций населения России показали, что в 2013 г. в РФ зарегистрировано 535 887 случаев впервые выявленных злокачественных новообразований. В структуре заболеваемости мужчин большой удельный вес имеют опухоли трахеи, бронхов, легкого (18,4%), предстательной железы (12,9%), кожи (11,4%), желудка (8,6%). Первое рейтинговое место по выявляемости занял рак молочной железы у женщин (28,1%), второе – рак предстательной железы у мужчин (16,5%). К сожалению, по результатам диспансеризации каждый второй российский мужчина с впервые выявленным РПЖ уже имел стадию Т3-4 и становился кандидатом для проведения АДТ (МАБ) [63]. Таким образом, несмотря на улучшение выявляемости РПЖ в целом, он тем не менее часто выявляется в России уже на поздней стадии местно-распространенного или метастатического рака, когда радикальное излечение от него становится невозможным. Следовательно, в нашей стране можно ожидать как увеличения частоты назначения АДТ при РПЖ, так и повышения частоты медикаментозно-индуцированного остеопороза в связи с этим.

Заключение

РПЖ является классическим примером «оккультного» рака, длительное время протекающего бессимптомно, поэтому, несмотря на прогресс в диагностике и лечении локального РПЖ, можно ожидать, что число па-

циентов с запущенными стадиями РПЖ будет оставаться достаточно большим, и все эти пациенты будут рассматриваться как потенциальные кандидаты для проведения АДТ. Назначение терапии, приводящей к тяжелому дефициту тестостерона, непременно будет способствовать целому ряду неблагоприятных гормонально-метаболических последствий, включая формирование у этих пациентов тяжелого дефицита эстрогенов, образующихся у мужчин преимущественно за счет ароматизации эндогенного тестостерона. Эстрогены у обоих полов – критические гормоны костного метаболизма, поэтому развитие остеопении/остеопороза на фоне АДТ является неизбежным и крайне драматическим событием. Для поддержания процессов костного моделирования и репарации имеется большой арсенал лекарственных препаратов, с которыми, очевидно, уже сегодня нужно ознакомиться не только специалистам по остеопорозу, но и онкологам и онкоурологам, чтобы хоть как-то нивелировать негативные остеотропные последствия полной андрогенной депривации у мужчин с распространенными формами РПЖ с целью хотя бы поддержания и без того низкого качества жизни у этой тяжелой клинической группы пациентов.

Литература

1. Scher C. et al. Fracture Risk and Risk Factors for Osteoporosis // *Dtsch Arztebl Int.* 2015. N 112 (21-22). S. 365–371.
2. Osteoporosis in primary care: an opportunity to approach risk factors / A.L. Costa [et al.] // *Rev Bras Reumatol.* 2015 Jul 17. pii: S0482-5004(15)00070-4.
3. Kemmler W., Engelke K., von Stengel S. Long-Term Exercise and Bone Mineral Density Changes in Postmenopausal Women - Are There Periods of Reduced Effectiveness? // *J Bone Miner Res.* 2015 Aug 1. doi: 10.1002/jbmr.2608. [Epub ahead of print].
4. Papaioannou A. et al. Risk factors for low BMD in healthy men age 50 years or older: a systematic review // *Osteoporos Int.* 2009. N 20 (4). P. 507–518.
5. Zhou J. et al. Association between metabolic syndrome and osteoporosis: a meta-analysis // *Bone.* 2013. N 57(1). P. 30–35.
6. Kherad M. et al. The number and characteristics of prevalent vertebral fractures in elderly men are associated with low bone mass and osteoporosis // *Bone Joint J.* 2015. N 97-B (8). P. 1106–1110.
7. Sgaard A.J. et al. Cohort profile: Norwegian Epidemiologic Osteoporosis Studies (NOREPOS) // *Scand J Public Health.* 2014. N 42 (8). P. 804–813.
8. Hadji P. et al. The epidemiology of osteoporosis - Bone Evaluation Study (BEST): an analysis of routine health insurance data // *Dtsch Arztebl Int.* 2013. N 110 (4). P. 52–57.
9. Willson T. et al. The clinical epidemiology of male osteoporosis: a review of the recent literature // *J. Clin Epidemiol.* 2015. N 7. P. 65–76.
10. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в Российской Федерации // *Профилактическая медицина.* 2011. № 2. С. 7–10.
11. Руководство по остеопорозу / под ред. Л.И. Беневоленской. М.: БИНОМ, 2003. 524 с.
12. Остеопороз / под ред. О.М. Лесняк. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 64 с.
13. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз. Практическое руководство для врачей. М.: Издательство Мошеев, 2000. 196 с.
14. Мсхалия Г.Ж., Калинин С.Ю. Возрастной гипогонадизм и остеопороз: патофизиология и возможности лечения // *Остеопороз и остеопатия.* 2006. № 6. С. 36–40.
15. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Практическая андрология. М.: Практическая медицина, 2009. 400 с.
16. Vandenput L., Ohlsson C. Estrogens as regulators of bone health in men // *Nat Rev Endocrinol.* 2009. N 5 (8). P. 437–443.
17. Ebeling P.R. Androgens and osteoporosis // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010. N 17 (3). P. 284–292.
18. Kacker R., Connors W., Zade J., Morgentaler A. Bone mineral density and response to treatment in men younger than 50 years with testosterone deficiency and sexual dysfunction or infertility // *J Urol.* 2014. N 191. P. 1072–1076.
19. Rao S.S., Budhwar N., Ashfaq A. Osteoporosis in men // *Am. Fam. Physician.* 2010. N 82 (5). P. 503–508.

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



Союз
педиатров
России

ХІХ КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ с международным участием «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»

12 – 14 февраля 2016 года

г. Москва, Краснопресненская набережная, 12,
Центр международной торговли, 4-й подъезд

Уважаемые коллеги!

Союз педиатров России приглашает Вас принять участие в работе **XIX Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»**, **IV Всероссийской конференции «Неотложная детская хирургия и травматология»**, **V Евразийского форума по редким болезням**, **VI Форума детских медицинских сестер и Форума экспертов по детской колопроктологии**. Программа Конгресса включает вопросы организации медицинской помощи детям, охраны репродуктивного здоровья детей и подростков, питания здорового и больного ребенка, вакцинопрофилактики, высокотехнологичных методов диагностики и лечения болезней детского возраста, школьной медицины, детской хирургии и другие актуальные проблемы.

В рамках послевузовского профессионального образования педиатров будут проведены Школы специалистов (повышения квалификации) с выдачей сертификатов.

На церемонии открытия Конгресса – 12 февраля 2016 года в 18:00 – будут подведены итоги:

- **конкурса «Детский врач года»** (к участию приглашаются детские врачи всех звеньев системы медицинской помощи детям);
- **конкурса «Детская медицинская сестра года»** (к участию приглашаются медицинские сестры и фельдшера, оказывающие медицинскую помощь детям);
- **конкурса на лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии** (к участию приглашаются все желающие).

На церемонии закрытия Конгресса – 14 февраля 2016 года – будут подведены итоги:

- **конкурса научных работ молодых ученых.**

Заявки на доклады и симпозиумы принимаются до 14 декабря 2015 г., тезисы для публикации – до 12 декабря 2015 г., заявки на участие в конкурсах «Детский врач года», «Детская медицинская сестра года» – до 19 декабря 2015 г., конкурсные работы на лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии – до 24 декабря 2015 г., работы на конкурс научных работ молодых ученых – до 9 января 2016 г., регистрация участников школ – до 18 января 2016 г.

Информацию по вопросам участия в конгрессе, форумах и выставке, школах специалистов и публикации тезисов можно получить по телефонам в Москве: 8 (499) 134-13-08, 134-30-83, 783-27-93; 8 (495) 967-15-66, 681-76-65 и на веб-сайтах: www.pediatr-russia.ru, www.nczd.ru, www.kdcenter.ru, www.spr-journal.ru
Адрес оргкомитета Конгресса: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1, Научный центр здоровья детей, e-mail: orgkomitet@nczd.ru

23-я МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ВЫСТАВКА «ЗДОРОВЬЕ МАТЕРИ И РЕБЕНКА – 2016»

12 – 14 февраля 2016 года

г. Москва, Краснопресненская набережная, 12,
Центр международной торговли, 4-й подъезд

Параллельно с XIX Конгрессом педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», IV Всероссийской конференцией «Неотложная детская хирургия и травматология», V Евразийским форумом по редким болезням, VI Форумом детских медицинских сестер и Форумом экспертов по детской колопроктологии пройдет 23-я Международная медицинская выставка «Здоровье матери и ребенка – 2016», на стендах которой будут представлены более 100 ведущих отечественных и зарубежных компаний из 30 стран. Ежегодно выставку посещают свыше 10 000 человек.

Основные разделы выставки:

- | | |
|--|---|
| • Лекарственные средства | • Витамины |
| • Медицинское оборудование | • Детское питание |
| • Медтехника | • Средства по уходу за детьми |
| • Лабораторное оборудование и приборы | • Средства гигиены для женщин |
| • Медицинские инструменты | • Контрацептивы |
| • Медицинская мебель и оборудование для оснащения родильных домов, детских больниц, поликлиник, гинекологических кабинетов | • Специализированные издания и литература |

Дополнительную информацию по вопросам участия в конгрессе и выставке можно получить по телефонам: 8 (495) 631-14-12, 681-76-65
e-mail: zmir@sumail.ru

Современные возможности медикаментозной терапии больных с эректильной дисфункцией

Клинический госпиталь «Лапино», Московская область

К.м.н. А.С. Попко, д.м.н. К.Л. Локшин

Для цитирования. Попко А.С., Локшин К.Л. Современные возможности медикаментозной терапии больных с эректильной дисфункцией // РМЖ. 2015. № 26. С. 1574–1575.

Эректильная дисфункция (ЭД) – широко распространенное заболевание. Согласно результатам Масачусетского исследования, ЭД поражает 52% мужчин от 40 до 69 лет, причем с возрастом увеличивается как частота встречаемости ЭД (в 40 лет – 39%, в 70–67%), так и степень ее выраженности [1, 2].

Несмотря на то, что ЭД не несет прямой угрозы жизни пациента, данное заболевание существенно снижает качество жизни мужчины, являясь мощнейшим психотравмирующим фактором. Именно этим обусловлено пристальное внимание, уделяемое в последние годы вопросам диагностики и лечения ЭД. Так, подверглись существенному пересмотру взгляды на этиологию ЭД [3, 4]. Если ранее считалось, что у значительного числа пациентов нарушения эрекции обусловлены психическими факторами, то в настоящее время установлено, что 80% больных имеют органические причины – расстройства кровообращения и иннервации полового члена. Одновременно (с 1998 г.) в клиническую практику был внедрен первый ингибитор фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) – силденафил цитрат, что вызвало революционные изменения в подходах к медикаментозной терапии пациентов с ЭД [5].

Позже появились другие ингибиторы 5-фосфодиэстеразы: тадалафил, варденафил, уденафил, аванафил. На сегодняшний день силденафил является наиболее хорошо изученным и выдержавшим проверку временем препаратом из группы ингибиторов 5-фосфодиэстеразы. Известно, что за 15 лет использования в клинической практике терапию силденафилом получали более 40 млн пациентов. Результаты мультицентровых исследований показали безопасность и эффективность силденафила у пациентов с ЭД в сочетании с такими распространенными заболеваниями, как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, рассеянный склероз, травма спинного мозга, депрессия [6, 7]. Никакой другой ингибитор ФДЭ-5 не изучен так хорошо.

Хорошо известно, что ингибиторы ФДЭ-5 различаются продолжительностью действия. Так, у силденафила последняя составляет 4 ч, у варденафила – до

12 ч, у уденафила – 24 ч и у тадалафила – 48 ч. В то же время, по результатам анкетирования пациентов с ЭД (2010 г.), установлено, что 97% мужчин переходят к сексуальному контакту не позже чем через 4 ч после приема лекарственного средства. Следовательно, исходя из потребностей абсолютного большинства пациентов, можно сказать, что силденафил обладает оптимальной продолжительностью действия. Кроме того, в случае возникновения нежелательных явлений их длительность будет находиться в прямой зависимости от продолжительности действия препарата. Так, Taylor et al. показали, что нежелательные явления после приема силденафила наблюдались около 3,9 ч, после варденафила – 7,7 ч, а при использовании тадалафила – 14,9 ч [8]. Возможную продолжительность побочных эффектов следует учитывать при первичном назначении ингибиторов ФДЭ-5. Таким образом, с учетом наименьшей продолжительности действия препарата, у большинства пациентов в качестве стартовой терапии целесообразно использовать силденафил.

Для прогнозирования вероятности и видов побочных эффектов ингибиторов ФДЭ-5 важно учитывать их селективность по отношению к другим подтипам ФДЭ. Так, низкой селективностью силденафила к ФДЭ-11 обусловлена наименьшая частота побочных эффектов в отношении сердца, гонад и гипофиза. В то же время низкая селективность уденафила и тадалафила к ФДЭ-6 минимизирует негативное влияние этих препаратов на сетчатку глаза.

Профиль нежелательных явлений / побочных эффектов ингибиторов ФДЭ-5 во многом отражает особенности их селективности к различным типам фосфодиэстеразы и также может иметь значение в индивидуальном подборе пациенту препарата (табл. 1) [9–11].

Таким образом, можно говорить как о группоспецифичных нежелательных явлениях (приливы, головная боль), так и о препарат-специфичных нежелательных эффектах (например, миалгия и боль в спине при применении тадалафила).

Принимая во внимание тот факт, что лечение пациентов с ЭД проводится с целью улучшения качества их

Таблица 1. Побочные эффекты при приеме ингибиторов 5-фосфодиэстеразы [9–11]

Побочные эффекты	Силденафил, %	Тадалафил, %	Варденафил, %	Уденафил, %
Боль в спине	0	6,5	0	Нет данных
Дискомфорт в груди	0	0	0	5,4
Миалгия	0	5,7	0	0
Покраснение глаз	0	0	0	7,1
Головокружение	1,2	2,3	2	Нет данных
Нарушения зрения	1,9	0	<2	0
Диспепсия	4,6	12,3	4	Нет данных
Приливы	10,4	4,1	12	23,2
Головная боль	12,8	14,5	16	8,9

жизни, очевидно, что даже минимально выраженные и не опасные для здоровья побочные эффекты могут послужить причиной для отказа от терапии. Moore et al. (2002 г.) [12] показали, что у 50% больных отмечаются какие-либо побочные эффекты (покраснение лица, изменение цветовосприятия, головная боль) при использовании 100 мг силденафила. Одновременно продемонстрировано, что индивидуальный подбор минимальной эффективной дозы силденафила приводит к уменьшению частоты побочных эффектов на 41% при сохранении эффективности.

При оценке эффективности ингибиторов ФДЭ-5 по данным опросника МИЭФ, способность пациентов к пенетрации при использовании силденафила 100 мг увеличивалась по сравнению с плацебо в 20 раз, при приеме варденафила 20 мг – в 7,5 раза, при применении тadalafil – в 1,4 раза [13].

По данным McMurray et al., у 81% мужчин, получавших лечение силденафилом, отмечена по меньшей мере одна удачная попытка полового акта, доля удачных попыток у этих больных составила 80% [14].

Метаанализ Mulhall et al. [15] показал, что эффективное лечение ЭД силденафилом положительно влияет на самооценку пациентов и их уверенность в себе. Таким образом, на сегодняшний день многочисленными исследованиями доказаны высокая эффективность и безопасность силденафила в лечении пациентов, страдающих ЭД. В настоящее время силденафил выпускается под различными торговыми названиями, например Эрексил® ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия.

Препарат выпускается в упаковках по 1 и 4 таблетки, содержащих каждая 50 или 100 мг силденафила цитра-

та, что позволяет оптимизировать дозу и делает препарат удобным для применения пациентами, таким образом повышая комплаентность.

Заключение

Рекомендации Американской и Европейской ассоциаций урологов относят препараты – ингибиторы ФДЭ-5 – к первой линии лечения пациентов с ЭД. За более чем 15 лет применения силденафила в клинической практике доказаны его безопасность и высокая (до 80%) эффективность.

Литература

1. Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou D.G. et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study // J. Urol. 1994. Vol. 151. P. 54–61.
2. Johannes C.B., Araujo A.B., Feldman H.A. et al. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study // J. Urol. 2000. Vol. 16. P. 460–463.
3. NIH Consensus Development Panel on Impotence // JAMA. 1993. Vol. 270(1). P. 83–90.
4. Benet A.E., Melman A. The epidemiology of erectile dysfunction // Urol. Clin. North. Am.. 1995. Nov. 22(4). P. 699–709.
5. American Urology Association. Erectile Dysfunctions Guidelines Update Panel, June 2007. Chapter 1-10: AUA Guideline on the Management of Erectile Dysfunction: Diagnosis and Treatment Recommendations.
6. Bors E., Comarr A.E. Neurological disturbances of sexual function with special reference to 529 patients with SC spinal cord injury // Urol. Surv. 1960. Vol. 10. P. 191–222.
7. Krane R.J., Goldstein I., Saenz de Tejada. I. Impotence // N. Engl. J. Med. 1989. Vol. 321. P. 1648–1659.

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

УЧАСТИЕ В РАБОТЕ XXIII РОССИЙСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО КОНГРЕССА «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

11–14 АПРЕЛЯ 2016 ГОДА

В ЦЕНТРЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ МОСКВЫ, КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБЕРЕЖНАЯ, Д. 12

Регистрация и заявки участников на сайте www.chelovekilekarstvo.ru.

Предварительная регистрация на сайте <http://www.chelovekilekarstvo.ru>

Регистрация во время проведения Конгресса – в холле первого этажа Конгресс-центра.

Регистрация для лиц без оплаты оргвзноса обязательна.

Полная информация по Конгрессу размещена на сайте <http://www.chelovekilekarstvo.ru>

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- | | | |
|----------------------------|--|--|
| ◆ Внутренние болезни | ◆ Педиатрия (антибактериальная терапия) | ◆ Педиатрия (кардиология) |
| ◆ Гастроэнтерология | ◆ Педиатрия (гастроэнтерология раннего возраста) | ◆ Педиатрия (скорая и неотложная помощь) |
| ◆ Гинекология | ◆ Педиатрия (догоспитальная помощь) | ◆ Клиническая иммунология и аллергология |
| ◆ Кардиология | | |
| ◆ Клиническая фармакология | | |

Курс обучения 16 академических часов. Запись слушателей предварительная, не позднее первого дня работы Школы.

По окончании Школы выдается Сертификат с лицензией образовательного учреждения.

Слушатели, обучающиеся по направлению Организации, получают Свидетельство на 4–16 кредитов.

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ:

- ◆ В Конкурсе студенческих научных работ могут участвовать студенты 4–6 курсов медицинских и фармацевтических вузов
- ◆ В Конкурсе научных работ молодых ученых могут участвовать лица в возрасте до 35 лет без ученой степени
- ◆ Подробная информация на сайте <http://www.chelovekilekarstvo.ru>

ТЕЗИСЫ:

- ◆ Тезисы для публикации в Сборнике принимаются до 15 января 2016 г.
- ◆ Стоимость публикации одной работы составляет 500 рублей с учетом НДС.

МОСКВА

<http://www.chelovekilekarstvo.ru>

КОНТАКТЫ: Общие вопросы: info@chelovekilekarstvo.ru
Тезисы: tesis@chelovekilekarstvo.ru
Научная программа, школы, конкурсы, договоры: trud@chelovekilekarstvo.ru
Выставка: stend@chelovekilekarstvo.ru

109029, г. Москва, ул. Нижегородская, 32, стр. 5, оф. 210, Тел./факс: +7 (499) 584 4516



XXIII Российский национальный конгресс
«Человек и лекарство»

11–14 апреля 2016

Новые перспективы в профилактике рака предстательной железы

к.м.н. **Е.И. Карпов**

ГБУ РО «Городская больница № 6», медицинский центр «Гармония», Рязань

Для цитирования. Карпов Е.И. Новые перспективы в профилактике рака предстательной железы // РМЖ. 2015. № 26. С. 1576–1578.

В настоящее время заболеваемость раком простаты устойчиво возрастает на 3% в год. Его называют «онкологической бомбой замедленного действия». Важно отметить, что рак предстательной железы (РПЖ) – это болезнь, развивающаяся в течение не одного года. Процесс перерождения нормальной ткани в опухолевую зависит от ряда внутренних и внешних факторов и занимает от 3 до 20 лет. Промежуток времени от здоровой ткани до клинически и патологически значимого рака простаты, которому предшествуют состояния простатической интраэпителиальной неоплазии низкой (LPIN) и высокой (HPIN) степени в предстательной железе, составляет порядка 23–30 лет [1].

По данным ВОЗ, заболеваемость РПЖ постоянно увеличивается во всем мире, а в нашей стране в структуре онкологической заболеваемости он занимает 3-е место после злокачественных новообразований легких и желудка. До 40% мужчин в возрасте от 60 до 70 лет и уже 70% мужчин старше 80 лет имеют различные стадии рака простаты. К врачу с запущенным заболеванием в T3-T4 стадии и метастазами обращаются примерно половина заболевших.

Причины возникновения рака простаты крайне многообразны и окончательно не выяснены. Среди основных патогенетических аспектов формирования рака простаты необходимо отметить следующие:

1) в трансформированных клетках простаты наблюдаются многочисленные изменения экспрессии (синтеза) генов, которые контролируют пролиферацию: повышение уровня образования факторов роста и их рецепторов, активация сигнальных каскадов, ассоциированных с андрогеновыми рецепторами и рецепторами эстрогенов, повышение активности эмбриональных сигнальных путей, характерных для стволовых клеток (что обеспечивает пролиферацию, миграцию, метастатическую активность);

2) нарушение экспрессии генов и белков, контролирующих апоптоз (данный механизм обеспечивает выживание опухолевых клеток, развитие резистентности к химиотерапевтическим препаратам);

3) генетические мутации и эпигенетические факторы, «сигнальные» белки, ответственные за более поздние стадии канцерогенеза (опухолевый неоплазматический ангиогенез – это новообразование сосудов, снабжающих растущую опухоль кислородом и питательными веществами и отвечающих за инвазию).

Для опухолевых клеток характерны патологический клеточный рост и неоплазматический ангиогенез, нарушение апоптоза, способность к инвазии и метастазированию. В настоящее время к этим признакам добавляется воспалительный компонент – неинфекционное «асептическое» воспаление (из-за активации провоспалительных сигнальных каскадов в клетках с аномально

высокой пролиферацией) и наличие особой категории недифференцированных опухолевых клеток – «опухолевые стволовые клетки» (являются родоначальниками и своеобразным резервным пулом растущей злокачественной опухоли).

Необходимо отметить, что в трансформированной клетке выходит из строя не один, а несколько регуляторных молекулярных механизмов, позволяющих ей уйти от программируемой клеточной гибели – апоптоза, и дать начало зарождающейся опухоли [1].

РПЖ относится к так называемым «хроническим» опухолям, для которых характерны высокая частота возникновения и медленный рост.

Основные ресурсы современной профилактики рака простаты находятся в области предупреждения ранней инициации гипер- и неопластических процессов, а значит, в том числе и правильном лечении воспалительных заболеваний данного органа.

Классические представления о механизмах канцерогенеза простаты базируются на ключевой роли андрогенных рецепторов (AR), которые рассматривались в качестве единственного фактора развития опухоли простаты и, как следствие, основной лекарственной мишени, на блокирование которой должно быть направлено действие лекарственных препаратов. Действительно, андрогены и андрогенные рецепторы являются ключевыми элементами развития рака простаты, поэтому андрогенная блокада остается терапией выбора при диссеминированном раке простаты уже многие десятилетия. Андрогенная блокада примерно в 80% случаев приводит к успеху – подавляется клеточная пролиферация и индуцируется апоптоз. Однако спустя 12–18 (максимум 36) мес. у всех пациентов наблюдается рецидивирование заболевания и развивается гормональная резистентность.

При этом лишь для ингибиторов 5 α -редуктазы имеются убедительные данные о способности тормозить канцерогенез в предстательной железе [2].

Но детальный анализ результатов крупномасштабных клинических исследований выявил у ингибиторов 5 α -редуктазы ряд серьезных неблагоприятных эффектов. Соотношение «риск/польза» для ингибиторов 5 α -редуктазы ставит под сомнение возможность их применения у вполне здоровых мужчин с целью химиопрофилактики РПЖ [2].

Не оправдались надежды на применение в качестве химиопрофилактики цинка, селена, витаминов E, C, A при РПЖ (исследования PHS II, SELECT) [3-5].

В настоящее время у достаточно большого количества лекарственных препаратов, пищевых и непищевых веществ выявлена способность тормозить канцерогенез в предстательной железе.

Наиболее привлекательными являются вещества, полученные из пищевых продуктов, т. к. особенностями профилактики являются длительные (иногда пожизненные) курсы приема препаратов. Другими преимуществами являются отсутствие токсичности, а также множественная противоопухолевая активность (т. е. воздействие одновременно на несколько ключевых звеньев процесса канцерогенеза).

Два наиболее известных вещества – это индол-3-карбинол (I3C) и эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG). I3C содержится в большом количестве в овощах семейства крестоцветных (капуста белокочанная, цветная капуста, брокколи, брюссельская капуста).

I3C относится к мощным онкопротекторам, который модулирует метаболизм эстрогенов в печени, уменьшая долю канцерогенных метаболитов. Также он блокирует биохимическую активность α -рецепторов для эстрогена в эпителиальных и опухолевых клетках и клеточный цикл опухолевых клеток, обеспечивая мощную антиоксидантную защиту и способствуя апоптозу.

За многолетнюю историю исследований по I3C показано, что это вещество обладает высокой избирательной противоопухолевой активностью. Вначале полагали, что I3C оказывает влияние только на те клетки, в которых эстрогены являются факторами, провоцирующими пролиферацию, т. е. I3C подавляет образование и рост гормонозависимых опухолей [6, 7]. Однако позже установили, что I3C вызывает апоптоз опухолевых клеток вне зависимости от наличия эстрогеновых рецепторов.

Антипролиферативная активность I3C распространяется как на эстроген-зависимые, так и эстроген-независимые клетки, где пролиферативные каскады осуществляются без участия эстрогена (т. е. не имеющие эстрогеновых рецепторов). Рост таких клеток чаще всего зависит от активности ростовых факторов, таких как эпидермальный фактор роста (EGF), фибробластический фактор роста (FGF), в т. ч. фактор роста кератиноцитов (FGF-7 или KGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF-I). В отсутствии какого-либо препятствия ростовые факторы активируют свои рецепторы, обладающие киназной активностью. I3C, проникая в клетку, блокирует множество сигнальных путей, препятствуя фосфорилированию тирозиновых остатков киназ, что мешает каскадной передаче пролиферативных сигналов с поверхности к ядру клетки [8].

I3C обладает мощным антипролиферативным эффектом, позволяющим ингибировать воспаление, рост и пролиферацию опухолевых клеток, в т. ч. зараженных вирусом папилломатоза, а также рост новых сосудов. Кроме того, отмечен прямой апоптотический эффект I3C на опухолевые клетки: I3C усиливает экспрессию естественных опухолевых супрессоров, которые, в свою очередь, являются ингибиторами циклин-зависимой киназы (CDK) – основного стимулятора опухолевого клеточного цикла [9, 10].

Установлен еще один эффект I3C: он вызывает апоптоз клеток, зараженных вирусом папилломатоза человека, в т. ч. теми типами вируса, которые обладают онкогенным потенциалом [11, 12]. Из-за сложностей, которые сопровождают лечение папилломатоза слизистых, данное свойство делает I3C незаменимым противовирусным препаратом при параллельном воздействии на Т-клеточное звено иммунитета.

Клинические исследования, в которых I3C применяли для лечения рецидивирующего папилломатоза гортани, показали, что он снижает папилломатозный рост в

клеточных культурах и является эффективным в опытах на животных [13, 14].

EGCG – флавоноид, содержащийся в зеленом чае. Зеленый чай обладает способностью защищать организм от различных видов рака, включая рак легких, рак простаты и рак молочной железы [15–17].

EGCG – самый сильный антиоксидант из 4 основных чайных катехинов, в 25–100 раз сильнее, чем витамины С и Е. Поэтому зеленый чай уменьшает количество свободных радикалов в организме человека, в определенной мере предотвращая возникновение рака.

Отмечено, что в странах, где традиционно население употребляет зеленый чай в больших количествах, самый низкий уровень заболеваемости РПЖ [18].

В основе антипролиферативной активности EGCG лежит его способность блокировать развитие воспалительных реакций. Цитокины IL-8, TNF- α , активируемый ими NF- κ B являются основными факторами, вовлеченными в развитие воспаления. Оно имеет место при всех заболеваниях с пролиферативным и (или) аутоиммунным компонентом, среди которых наиболее трудноизлечимыми являются атеросклероз, псориаз, полиартриты, эндометриоз, мастопатии, а также при доброкачественных и злокачественных новообразованиях. Показано, что EGCG ингибирует TNF-опосредованную активацию NF- κ B [19, 20]. Кроме того, NF- κ B ингибируется также через блокаду другого пути, индуцируемого IL-1 [21]. Инактивация обоих сигнальных путей достигается благодаря уникальной возможности EGCG вмешиваться на любом уровне провоспалительных сигнальных каскадов. Показано, что в клетках-мишенях IL-1 и TNF- α EGCG является ингибитором IRAK-киназы (ИЛ – ассоциированной цитоплазматической киназы), вовлеченной в IL-1-индуцированный сигнальный каскад, блоком фосфорилирования субъединицы p65 NF- κ B. В отсутствие NF- κ B нарушается экспрессия IL-8 – основного хемоаттрактанта и стимулятора миграции моноядерных лейкоцитов (лимфоцитов) и нейтрофилов в зону воспаления. Кроме того, IL-8 также стимулирует экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

EGCG эффективно ингибирует активность некоторых представителей металлопротеиназ – MMP-2 и MMP-9 [21]. Подобная активность достигается даже при такой концентрации EGCG, которая наблюдается у людей, употребляющих небольшое количество чашек зеленого чая ежедневно.

Опухолевый неоангиогенез характеризуется усиленной экспрессией VEGF и его рецепторов, что способствует улучшению трофики новообразований. Появление новых сосудов в опухоли – классический пример патологического неоангиогенеза. Существенный вклад в противоопухолевую стратегию вносит блокада ангиогенеза. Блокирование VEGF или его рецепторов (VEGF-B, VEGF-C и VEGF-D) почти полностью прекращает пролиферативную активность в эндотелии сосудов. Это означает, что антиангиогенные факторы вносят существенную коррекцию в пролиферативную реакцию. Показано, что EGCG значительно снижает уровень VEGF и плотность его рецепторов *in vitro* [22].

EGCG ингибирует активность эпидермального фактора роста и индуцирует апоптоз эндотелиальных клеток, что поддерживает гипотезу, высказанную в работе Shaahen et al., о том, что VEGF является фактором выживания опухолевого эндотелия [23]. Блокирование VEGF на транскрипционном и белковом уровне ведет к апоптозу эндотелиальных клеток

внутри опухолей, что не только ингибирует неогенез, но и коммитирует сами опухолевые клетки к апоптозу.

Применение зеленого чая, возможно, может предупредить возникновение РПЖ на фоне предопухолевых состояний. В небольшом (60 пациентов) рандомизированном двойном слепом исследовании показано, что прием катехинов зеленого чая в течение 1 года (в капсулах по 600 мг/сут) снизил возникновение РПЖ на фоне интраэпителиальной неоплазии в 10 раз – с 30 до 3%. Следует отметить, что при контрольной биопсии, выполненной через 6 мес. после начала лечения, в контрольной группе РПЖ был обнаружен у 6 из 30 больных, тогда как в группе пациентов, получавших катехины зеленого чая, таких случаев не было [24, 25].

Идентифицировано большое число биологически активных молекулярных мишеней, ингибируемых ИЗС и EGCG и опосредующих все патогенетические звенья злокачественного роста. Противоопухолевая активность ИЗС и EGCG установлена в отношении огромного числа предопухолевых и опухолевых заболеваний различных органов и тканей [15–17].

Зарубежные исследования (клиническое наблюдение, проведенное в 3 научных центрах Италии [24, 25]) подтвердили высокую эффективность катехинов зеленого чая в профилактике развития РПЖ. Противоопухолевая активность ИЗС и EGCG проявляется независимо от гормонального статуса (наличия гормональных рецепторов), клеток-мишеней. Способность ИЗС и EGCG оказывать противоопухолевый эффект на трансформированные клетки простаты сегодня доказана не только в лабораторных экспериментах, но и в рандомизированных клинических исследованиях [26].

В качестве источника ИЗС и EGCG возможно применение биологически активной добавки ПростаДоз, содержащей ИЗС, EGCG. Также в состав препарата входят экстракт плодов карликовой пальмы, витамин Е, цинк, селен. ПростаДоз практически не имеет противопоказаний, не оказывает токсического воздействия на организм даже при длительном применении и не вызывает осложнений.

Применение ПростаДоза в качестве профилактического и терапевтического средства при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, интраэпителиальной неоплазии простаты (PIN) имеет большую перспективу, доказательную базу и требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Пальцев М.А., Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. Молекулярные мишени в профилактике и лечении гиперплазии и рака предстательной железы. М.: Изд-во Димитрейд График Групп, 2009. 484 с.
2. Thompson I.M. Jr, Goodman P.J., Tangen C.M. et al. Long-Term Survival of Participants in the Prostate Cancer Prevention Trial // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 369. P. 603–610.
3. Klein E.A., Thompson I.M., Lippman S.M. SELECT: the selenium and vitamin E cancer prevention trial // *Urol. Oncol.* 2003. Vol. 21. P. 59–65.
4. Gaziano M., Robert J. Glynn, William G. Christen et al. Vitamins E and C in the Prevention of Prostate and Total Cancer in Men: The Physicians' Health Study II, a Randomized Controlled Trial // *JAMA.* 2009. Vol. 7. 301(1). P. 52–62.
5. Leitzmann M.F., Stampfer M.J., Michaud D.S. et al. Dietary intake of omega-3 and omega-6 fatty acids and the risk of prostate cancer // *Am. J. Clin. Nutr.* 2004. Vol. 80. P. 204–216.
6. Michnovicz J.J., Bradlow H.L. Induction of estradiol metabolism by dietary indole-3-carbinol in humans // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1998. Vol. 22(3). P. 227–229.
7. Wattenberg L.W., Laub W.D. Inhibitors of polycyclic hydrocarbon induced neoplasia by naturally occurring indoles // *Cancer Res.* 1978. Vol. 38. P. 1410–1413.
8. Chinni S.R., Sarkar F.H. Akt inactivation is a key event in indole-3-carbinol-induced apoptosis in PC-3 cells // *Clin. Cancer Res.* 2002. Vol. 8(4). P. 1228–1236.
9. Brandi G., Paiardini M., Cervasi B. et al. A new indole-3-carbinol tetrameric derivative inhibits cyclin-dependent kinase 6 expression, and induces G1 cell cycle arrest in both estrogen-dependent and estrogen-independent breast cancer cell lines // *Cancer Res.* 2003. Vol. 15, 63(14). P. 4028–4036.
10. Cover C.M., Hsieh S.J., Cram E.J. et al. Indole-3-carbinol and tamoxifen cooperate to arrest the cell cycle of MCF-7 human breast cancer cells // *Cancer Res.* 1999. Vol. 15, 59(6). P. 1244–1251.
11. Coll D.A., Rosen C.A., Auburn K. et al. Treatment of recurrent respiratory papillomatosis with indole-3-carbinol // *Am. J. Otolaryngol.* 1997. Vol. 18(4). P. 283–285.
12. Stanley M. Genital human papillomavirus infections-current and prospective therapies // *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 200. Vol. 31. P. 117–124.
13. Сопдатский Ю.Л., Киселев В.И., Онуфриева Е.К. и др. Анализ эффективности противорецидивной терапии ювенильного респираторного папилломатоза при помощи индинола. // *Вестн. оториноларингологии.* 2006. № 1. С. 46–48.
14. Rosen C.A., Bryson P.C. Indole-3-carbinol for recurrent respiratory papillomatosis: long-term results // *J. Voice.* 2004. Vol. 18 (2). P. 248–253.
15. Chinni S.R., Sarkar F.H. Akt inactivation is a key event in indole-3-carbinol-induced apoptosis in PC-3 cells // *Clin. Cancer Res.* 2002. Vol. 8(4). P. 1228–1236.
16. Michnovicz J.J. Environmental modulation of estrogen metabolism in humans // *Int. Clin. Nutr. Intern. J. Obesity.* 1998. Vol. 22. P. 227–229.
17. Michnovicz J.J., Adlercreutz H., Bradlow H.L. Changes in levels of urinary estrogen metabolites after oral indole-3-carbinol treatment in humans // *J. Natl. Cancer Inst.* 1997. Vol. 89(1). P. 718–723.
18. Nelson W.G., De-Marzo A.M., Isaacs W.B. Prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. P. 366–381.
19. Jeong W.S., Kim I.W., Hu R. et al. Modulatory properties of various natural chemopreventive agents on the activation of NF-kappaB signaling pathway // *Pharm. Res.* 2004. Vol. 21(4). P. 661–670.
20. Vayalil P.K., Katiyar S.K. Treatment of epigallocatechin-3-gallate inhibits matrix metalloproteinases-2 and -9 via inhibition of activation of mitogen-activated protein kinases, c-jun and NF-kappaB in human prostate carcinoma DU-145 cells // *Prostate.* 2004. Vol. 1, 59(1). P. 33–42.
21. Garbisa S., Sartor L., Biggin S. et al. Tumor gelatinases and invasion inhibited by the green tea flavanol epigallocatechin-3-gallate // *Cancer.* 2001. Vol. 91. P. 822–832.
22. Tang F.Y., Nguyen N., Meydani M. Green tea catechins inhibit VEGF-induced angiogenesis in vitro through suppression of VE-cadherin phosphorylation and inactivation of Akt molecule // *Int. J. Cancer.* 2003. Vol. 106(6). P. 871–878.
23. Shaheen R.M., Davis D.W., Liu W. et al. Antiangiogenic therapy targeting the tyrosine kinase receptor for vascular endothelial growth factor receptor inhibits the growth of colon cancer liver metastasis and induces tumor and endothelial cell apoptosis // *Cancer Res.* 1999. Vol. 59(21). P. 5412–5416.
24. Bettuzzi S. Chemoprevention of human prostate cancer by oral administration of green tea catechins in volunteers with highgrade prostate intraepithelial neoplasia: a preliminary report from a one-year proof-of-principle study // *Cancer Res.* 2006. Vol.66. P. 1234–1240.
25. Saverio Bettuzzi, Maurizio Brausi et al. Chemoprevention of human prostate cancer by oral administration of green tea catechinahius in volunteers with high-grade PIN: A preliminary report from a one-year proof-of-principle study // *Cancer Res.* 2000. Vol. 66(2). P. 1234–1240.
26. Brausi M., Rizzi F., Bettuzzi S. Chemoprevention of human prostate cancer by green tea catechins: two years later. A follow-up update // *Eur. Urol.* 2008. Vol. 54 (2). P. 472–473.

ПОЖАЛУЙ, ЕДИНСТВЕННЫЙ «ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ» — ЭТО РЕМОНТ КВАРТИРЫ. И НИКАКОГО ПРИВЫКАНИЯ!*

Таблетка силденафила с модифицированным составом:¹

- дает качественную эрекцию;^{1, 2}
- обеспечивает минимум побочных эффектов;²
- * не вызывает привыкания.³



Витапрост® Форте

Свобода от аденомы

- ✓ Снижает уровень инфравезикальной обструкции у больных ДГПЖ
- ✓ Достоверно уменьшает выраженность обструктивной и ирритативной симптоматики
- ✓ Купирует сопутствующее воспаление
- ✓ Обладает эффектом терапевтического последствия
- ✓ Не вызывает колебаний артериального давления
- ✓ Не снижает либидо

Схема лечения ДГПЖ с наилучшим профилем безопасности



Информация предназначена для мед. работников



Лекарственный препарат Витапрост® Форте» входит в Российские клинические рекомендации РОУ по лечению ДГПЖ