

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ:

Функциональный гипогонадизм: что это и что с ним делать?

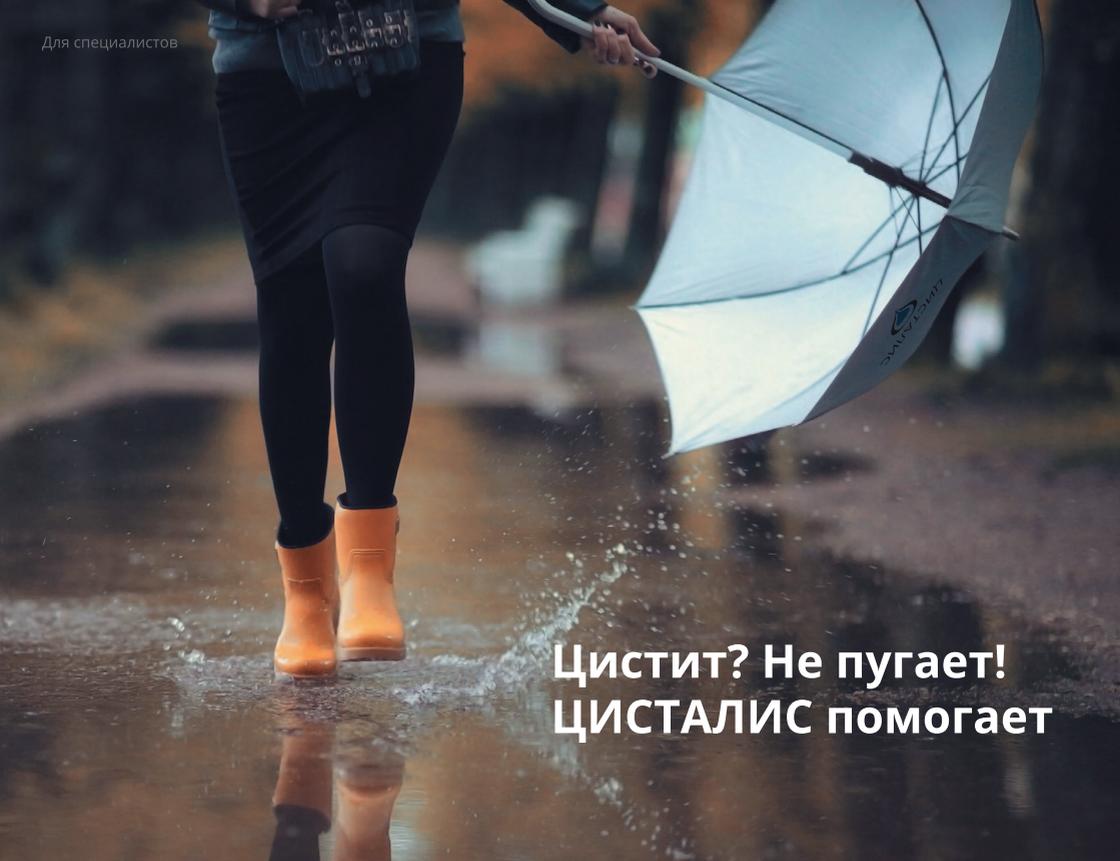
Есть ли взаимосвязь между гипогонадизмом и РПЖ?

Сексуальные дисфункции у мужчин, обусловленные ЭД и болезнью Пейрони

ТЕМА НОМЕРА:

МАМАЕВ И.Э.: ТРАВМА ПОЧЕК И МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ





Цистит? Не пугает! ЦИСТАЛИС помогает



«ЦИСТАЛИС» («CYSTALIS») представляет собой натуральный комплекс активных компонентов, которые благоприятно воздействуют на различные механизмы, позволяющие облегчить состояние при цистите и предотвратить его обострение.

Эффективная уникальная комбинация активных веществ против цистита в одном препарате - не имеет аналогов на рынке!

- Олигомерные проантоцианидины
- Арбутин
- D-манноза

ЦИСТАЛИС - новое слово при цистите!



SHPHARMA®
source of healing

www.shpharma.ru

№ свидетельства госрегистрации RU.77.99.11.003.E.001615.04.19 от 24.04.2019

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



- »» Тема номера:
 - Травма мочеполовых органов
 - » Травма почки. Как правильно вести пациента в 2020 году?..... 2
 - » Травматическое повреждение мочевого пузыря..... 6
- »» Медицинский туризм..... 10
- »» Пермиксон: место препарата в патогенетической терапии ДГПЖ..... 14
- »» Резолюция по итогам совета экспертов по проблемам дифференцированного подхода к терапии СНМП. Москва, 7 февраля 2020 г..... 30
- »» SARS-CoV-2 – взгляд андролога..... 36
- »» Ноктурия: спать нельзя вставать..... 46
- »» Влияние тестостерона на урологическое здоровье мужчины..... 50
- »» Ведение андрологических пациентов в условиях частной клиники..... 54
- »» Сексуальные дисфункции у мужчин, обусловленные ЭД и болезнью Пейрони. . 56
- »» Гипогонадизм и рак простаты. Что должен знать уролог?..... 62
- »» Функциональный гипогонадизм: портрет пациента и рекомендации..... 66
- »» План программы повышения квалификации
 - от профессора С.П. Даренкова на 2020 г. 74
- »» Курс «Онкоурология. Рак мочевого пузыря»..... 76

Травма мочеполовых органов



И.Э. Мамаев

К.м.н., заведующий отделением урологии ГКБ им. В.М. Буянова, доцент кафедры урологии и андрологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова (г. Москва)

Травматизм по-прежнему доминирует среди внешних причин смертности населения, особенно у людей трудоспособного возраста (15–45 лет). Травма почки по распространенности занимает до 5% в составе сочетанной травмы и порядка 65% в числе повреждений всех органов мочеполовой системы.

Поэтому в программу «Час с ведущим урологом» мы пригласили к.м.н., заведующего отделением урологии ГКБ им. В.М. Буянова (Москва), доцента кафедры урологии и андрологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Ибрагима Энверовича Мамаева, с которым обсудили актуальные сегодня подходы ведения травмы почек и мочевого пузыря.

Травма почек. Как правильно вести пациента в 2020 году?

Современная классификация

Наиболее полная классификация травмы почки представлена в клинических рекомендациях Американской ассоциации хирургической травмы (AAST) от 2014 г. В ней выделены несколько групп по степени тяжести:

- 1) субкапсулярная гематома;
- 2) паранефральная гематома с разрывом паренхимы глубиной не более 1 см;
- 3) паранефральная гематома с разрывом паренхимы глубиной более 1 см;
- 4) разрыв паренхимы, проникающий в ЧЛС и сочетающийся с разрывом или тромбозом сегментарной артерии или сегментарного почечного сосуда;
- 5) размозжение паренхимы либо тотальный отрыв почечной ножки.



Существует ряд факторов и симптомов, на основании которых можно заподозрить у пациента почечную травму:

- макрогематурия;
- микрогематурия + гипотензия;
- любая травма, связанная со значимым замедлением (на транспортных средствах);
- проникающие повреждения;
- клинические признаки травмы почки.

УЗИ, Рентген, КТ

При наличии этих признаков для диагностики используются УЗИ и КТ с контрастированием, полностью вытеснившие экскреторную урографию, ранее применявшуюся при травмах. Как подчеркнул Ибрагим Энверович, УЗИ сегодня имеет в большей степени скрининговое значение и вряд ли позволяет оценить травму с достаточной степенью точности.

Ведущим в мире при сочетанной травме с подозрением на травму брюшной полости является алгоритм **УЗИ FAST** (Focused Assessment with Sonography for Trauma). Он определяет необходимость исследования трех серозных полостей – полости перикарда, грудной и брюшной – на предмет наличия свободной жидкости. На это, согласно протоколу, у врача должно уходить 3,5 мин. При объеме жидкости, превышающем 500 мл, показано хирургическое вмешательство.

Наиболее чувствительный и специфичный метод диагностики травмы – компьютерная томография (чувствительность – 96–98%). При этом необходима оценка всех фаз исследования. Также важно отметить, что КТ является «золотым стандартом» для обследования гемодинамически стабильных пациентов. Нестабильной гемодинамикой считается при уровне сАД < 90 мм Нг и ЧСС > 110–130 уд/мин [Loggers SAI et al. Eur J Traum Emerg Surg, 2017].

Важнейшей с точки зрения оценки характера травмы является артериальная фаза КТ. Наибольшую информативность обеспечивает болюсное введение контрастного препарата. Паренхиматозная фаза хороша для того, чтобы дифференцировать, соответственно, паренхиматозные аспекты. Выделительная фаза, когда контрастный препарат поступает в собирательную систему и ■

далее эвакуируется из лоханки по мочеточнику вниз, позволяет заметить, не стекает ли моча за пределы мочевых путей. Важно отметить, что для поврежденных 4–5 группы КТ необходимо повторить через 2–4 дня, если почка не была удалена.

Ведение пациента с травмой почки

Важнейшими факторами при выборе тактики являются степень повреждения по AAST, гемодинамическая стабильность и тяжесть смежной травмы. Как правило, при повреждениях первой и второй степени выбирается **тактика наблюдения**. На третьей степени к наблюдению присоединяется **ангиография**, на четвертой – также **эндоскопия и ревизия**. На пятой степени можно выбирать только между ангиографией и ревизией.

Таким образом, подавляющее большинство пациентов с травмой почки (более 90%) нуждаются лишь в наблюдении. Оно проводится в условиях отделения интенсивной терапии и должно продолжаться не менее 24–48 ч. Не менее двух раз в сутки производится контроль гемоглобина. Также проводятся контрольные УЗИ и КТ для более четкого понимания перспективы.

Доминирующим из инвазивных способов лечения на сегодня становится ангиография. Главным показанием к ее применению является продолжающееся кровотечение. К другим показаниям относятся большие размеры гематомы, артериовенозная фистула, псевдоаневризма, диссекция или тромбоз артерии.

В случае проведения ангиографии эффективность эмболизации составляет до 95% при повреждениях 3 степени тяжести, 89% – 4 степени и 52% – 5 степени. Эндоскопия может применяться при установке дренажа в случае персистирования затека мочи на 2–4 сутки по данным КТ.

При более жестких показаниях проводится ревизия почки. Прежде всего, к ним относятся отрыв сосудов, нестабильная гемодинамика и увеличивающаяся гематома. При этом более половины случаев ревизии заканчиваются нефрэктомией. Оптимальный вариант выполнения ревизии – с ранним контролем почечной ножки и вертикальным вскрытием почечной фасции, причем необходимо начинать с сохранных сегментов и избегать слепого выделения.

В последующем стандартное наблюдение за такими пациентами проводится в течение трех месяцев и включает физикальный осмотр, анализ мочи и оценку почечной функции. Также требуется постоянный контроль артериального давления.

Как заметил Ибрагим Энверович, в числе ключевых изменений в области ведения травмы почки за последние годы можно выделить как диагностические, так и лечебные моменты. К примеру, в диагностике экскреторная урография, ранее широко применявшаяся, сегодня становится историей. Также сейчас номинальна роль УЗИ, в то время как рутинно применяется компьютерная томография.

В области лечебных тактик можно отметить широкое использование возможностей забрюшинного пространства, применение эндоваскулярных методов при кровотечениях средней интенсивности, а также рентгенинтервенционные методы при затеке мочи, которые ранее означали необходимость ревизии.

Вместе с тем, как рассказал Ибрагим Энверович, остаются нерешенными несколько вопросов относительно травмы почки.

- **Первый** из них: когда можно активизировать подавляющее большинство пациентов, наблюдаемых консервативно, и на какой срок они должны оставаться в постели?

- **Второй:** каким образом предупреждать тромбоэмболические осложнения у иммобилизованных больных?

- **Третий** вопрос: какую тактику выбрать при отсутствии интервенционного радиолога? По словам доктора, в таких случаях, вероятнее всего, должно проводиться вмешательство без ангиографии, которое, к сожалению, сопряжено с более высоким риском потери органа.

- Наконец, **четвертый** вопрос: что делать, если уролога приглашает в операционную хирург и указывает на забрюшинную гематому? В таких случаях невозможно определить степень тяжести повреждения и характер травмы. Здесь, как отметил Ибрагим Энверович, нужно оценить объем хирургического вмешательства, объем кровопотери, давность травмы, анестезиологические показатели и гемодинамическую стабильность, чтобы понять, какой тактике отдать предпочтение. ■

Травматическое повреждение мочевого пузыря

Травма мочевого пузыря в 90–95% случаев наблюдается при внебрюшинных травмах с переломом таза, в 7–12% – при переломе таза, а в 10–20% случаев сочетается с травмой уретры.

Подавляющее большинство пациентов – до 80% – имеют закрытую травму. Обычно это наблюдается при ДТП или падениях с высоты. Остальные 20% случаев представляют собой проникающие ранения: ятрогенные, огнестрельные и др.

Часто наблюдается повреждение мочевого пузыря при трансуретральной резекции, однако обычно врач идет на это намеренно, так что в подобном случае не вполне корректно говорить о ятрогенной травме. Что касается непреднамеренного повреждения, часто травмами сопровождаются гистерэктомии и установка позадилонных слингов.

При оценке травм используются три вида классификации: традиционная, классификация AAST (Американской ассоциации хирургической травмы) и рентгенологическая.

По традиционной классификации выделяется экстраперитонеальная, интраперитонеальная и сочетанная травма.

Классификация AAST выделяет пять градаций травмы:

1. Гематома, контузия стенки.
2. Экстраперитонеальный разрыв стенки мочевого пузыря < 2 см.
3. Экстраперитонеальный разрыв стенки мочевого пузыря > 2 см или интраперитонеальный < 2 см.
4. Интраперитонеальный разрыв стенки мочевого пузыря > 2 см.
5. Экстраперитонеальный или интраперитонеальный разрыв стенки с распространением на шейку мочевого пузыря или отверстие мочеточника.

Вместе с тем, как подчеркнул Ибрагим Энверович, достоверно определить размер разрыва на дооперационном этапе на сегодня невозможно.

Рентгенологическая классификация также выделяет пять видов травмы:

1. Контузия мочевого пузыря с утолщением стенки.
2. Внутрибрюшинный разрыв.
3. Травма, сопровождающаяся небольшим внебрюшинным затеком контраста за пределы контура мочевого пузыря, не выходящим массивно в паравезикальные ткани.

4. Полноценный разрыв со внебрюшинным распространением контраста.
5. Сочетанный вариант разрыва.

По словам Ибрагима Энверовича, на основании этой классификации тактику выстраивать гораздо проще.

Золотым стандартом в диагностике травмы мочевого пузыря являются цистография и КТ-цистография. Для их применения существуют как немедленные, так и отсроченные показания.

Немедленные:

- макрогематурия + анамнез;
- макрогематурия + перелом таза;
- макрогематурия + перелом таза «высокого риска» (> 1 см);
- проникающая рана в проекции мочевого пузыря.

Отсроченные:

- снижение диуреза + анамнез;
- вздутие живота, асцит + анамнез;
- уремия + анамнез.

Прочие возможные методы диагностики – УЗИ, нисходящая цистография, цистоскопия и проба Зельдовича. Ибрагим Энверович, однако, подчеркнул, что не нужно опираться на нисходящую цистографию в рамках мероприятий по исключению разрыва мочевого пузыря из-за ее низкой информативности и обычно шокового состояния пациентов. Ниша УЗИ – поиск отрыва мочевого пузыря, сохранившего свою целостность, или оценка количества жидкости в брюшной полости.

Цистоскопия не противопоказана, но выполняется редко за счет сомнительной информативности. Всегда нужно отдавать предпочтение максимально точным и юридически корректным методам диагностики.

Что касается лечения, Ибрагим Энверович подчеркнул, что при внутрибрюшинных разрывах сегодня более широко должна применяться лапароскопия. Мировая литература допускает консервативное лечение в неосложненных случаях: при небольших разрывах без вовлечения шейки и треугольника, при отсутствии костных обломков, сгустков и повреждения кишки или влагалища. При этом обычно используется катетер 22 Fr. Однако, как заметил доктор, при современных доступных методах диагностики нельзя быть уверенным в том, что разрыв действительно небольшой. ■

В большинстве случаев лечение должно быть оперативным. Прежде всего, оно применяется, когда консервативное лечение не показано или планируется ревизия по смежной патологии.

При планировании ревизии мочевого пузыря следует учитывать один важный аспект – кровотечение при переломе таза. При множественных повреждениях оно может достигать скорости до 800–1000 мл/час и продолжаться до 7 суток. У 10–20% пациентов случается артериальное кровотечение. Объем кровопотери достигает 500–3500 мл.

При проведении ревизии, как подчеркнул Ибрагим Энверович, следует придерживаться ряда главных правил:

- отделять смежные структуры по минимуму;
- вскрывать поперечно;
- не вскрывать ретциево пространство;
- зашивать только изнутри;
- катетеризировать устья в зоне разрыва.

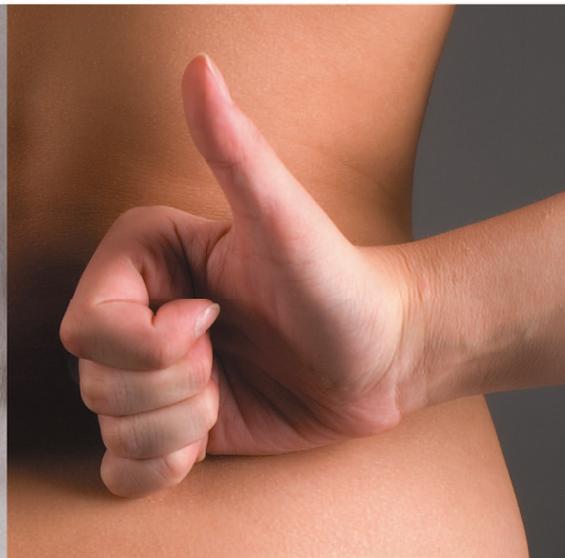
Через 10–14 дней после вмешательства производится контрольная цистография. Только после этого возможно восстановление самостоятельного мочеиспускания у пациента.

В клинических рекомендациях Европейской ассоциации урологов от 2020 г. говорится, что травмы – шестая по значимости причина смерти во всем мире, на которую приходится 10% всех смертей. Каждый год от них умирает около 5 млн. человек, а еще миллионы людей умирают от последствий травм.

В гайдлайнах ЕАУ в 2020 г. были обновлены рекомендации по лечению частичных и полных тупых повреждений передней уретры, а также обновлены и дополнены методы ведения пациентов с другими видами травм мочеполовых органов.

Подробно прочитать рекомендации ЕАУ можно по нижеследующей ссылке <https://uroweb.org/guideline/urological-trauma/>. ■

*Материал подготовила Ю.Г. Болдырева
Видео выступления можно посмотреть на Uro.TV*



Почки требуют
своевременной
заботы

НЕФРОБАК

Сбалансированный комплекс, с уникальным механизмом действия, способствующий уменьшению выраженности и длительности эпизодов хронического пиелонефрита, а также профилактике обострений хронического пиелонефрита.

- Уникальное решение в комплексной терапии и профилактике обострений хронического пиелонефрита
- Повышает эффективность антибактериальной терапии
- Ингибирует образование биопленок



SHPHARMA[®]
source of healing

www.shpharma.ru

№ свидетельства госрегистрации RU.77.99.11.003.E.002596.07.19 от 30.07.2019

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Медицинский туризм



П.И. Раснер

Д.м.н., руководитель клиники урологии, заместитель главного врача по урологии Клиники К+31, профессор кафедры урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова (г. Москва)

В программе «Час с ведущим урологом» д. м. н., руководитель клиники урологии, заместитель главного врача по урологии Клиники К+31, профессор кафедры урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова Павел Ильич Раснер рассказал о состоянии и перспективах медицинского туризма в России и мире.

Для начала Павел Ильич заметил, что медицинский туризм, как и любой другой, делится на внутренней и внешний. Также в нем можно выделить массовый сегмент, премиум- и бизнес-сегменты.

Сегодня для развития медицинского туризма в России необходимо создавать его инфраструктуру. Указом президента Владимира Путина № 204 от 7.05.2018 поставлена задача к 2024 г. в четыре раза увеличить объем экспорта медицинских услуг и довести его до миллиарда долларов в год. Для этого нужно привлечь 1,2 млн иностранных пациентов. Для сравнения, в США совокупные доходы от медицинского туризма превысили 15 млрд долл., а оздоровительного – 40 млрд. По данным 23-й генеральной ассамблеи Международной ассоциации туризма (United nations world tourism organization), финансовый поток в сфере медицинского туризма составляет 125 млрд долл. в год.

Со своей стороны Павел Ильич выделил ряд потенциальных причин для обращения к медицинскому туризму:

- неразвита медицинская база в стране клиента;
- стоимость лечения;
- длительное время ожидания лечения на родине;
- законодательные и правовые особенности, неурегулированность отдельных вопросов;
- мнение экспертов.

Объем мировой отрасли медицинского туризма составляет около 30 млн поездок в год. Google регистрирует ежедневно 138 млн запросов на информацию

по лечению за рубежом. Лидерами в этой области являются Германия (около 70 тыс. пациентов в год) и Израиль (около 30 тыс. пациентов в год из-за рубежа).

Ежегодно более 1,5 млн жителей США выезжают на лечение в другие страны. При этом 80% таких поездок обусловлены высокой стоимостью лечения дома, а 64% туристов не имеют медицинского страхования. В 83% случаев причина – получение высокотехнологичной помощи. Порядка 83% пациентов путешествуют со спутником или спутницей, а 90% совмещают поездку с активным отдыхом. Около 70% пациентов оценивают качество полученного лечения как великолепное, а 86% говорят, что снова поехали бы на лечение за границу. Медицинские туристы тратят в поездке в среднем от 7475 до 15 833 долл. Также стоит отметить, что 33% пациентов ездят за рубеж с целью косметической хирургии (по данным ru.healthtourism.pro).

Из России за год на лечение за границу выезжает 18–20 тыс. человек. Главным образом россияне выбирают лечение в Израиле (48%), Германии, (20%), Корею, Таиланде, Китае, Сингапуре и Турции (28%), а также США (4%). К направлениям медицинского туризма относятся косметология и пластическая хирургия, стоматология, лечение сердечно-сосудистых заболеваний, травматология и ортопедия, лечение ожирения (бариатрическая хирургия), лечение бесплодия, офтальмология и др.

На сегодня Германия, будучи страной с населением 80 млн человек, принимает 70 тыс. посетителей в год. При этом Израиль с населением около 8 млн посещают ежегодно 30 тыс. медтуристов. Интересно, что порядка 150 тыс. медицинских туристов в год посещают Коста-Рику. Большинство из них – граждане США. В Индию едут до 450 тыс. человек в год, половина – граждане Великобритании. Наконец, активно развивается восточно-азиатский сегмент. К примеру, тайские клиники за тот же отрезок времени обслужили 1,4 млн иностранцев, из них 70 тыс. американцев.

Согласно рейтингу Medical Tourism Index, страны, где для медицинского туризма созданы лучшие условия, – Канада, Великобритания, Израиль, Сингапур, Индия и Германия. Россия в этом списке только на 34 месте. Сейчас сюда за лечением пока едут в основном из стран СНГ, и в целом на долю РФ приходится не более 0,4% рынка медтуризма. Порядка 90% пациентов едут в Москву и Санкт-Петербург, при этом они вынуждены приезжать по туристической визе и сталкиваться со всеми имеющимися в связи с этим ограничениями. ■

Павел Ильич также выделил ряд серьезных недостатков медицинского туризма. К примеру, в крайне распространенном случае выписки пациента на второй день после различных манипуляций встает целый ряд вопросов. Кто может осмотреть, перевязать такого пациента, ответить на возникающие вопросы и побороться с осложнениями? Кто будет осуществлять динамическое наблюдение за ним? Многие пациенты, по словам доктора, просто не задумываются о вопросах медицинской и социальной реабилитации. Никогда нельзя угадать, кто будет наблюдать туриста после вмешательства, и даже кто будет оперировать его: ординатор, резидент или профессор. Кроме того, необходимо знание юридических тонкостей зарубежного здравоохранения, которым мало кто обладает. Также мало кто готов судиться за границей в случае возникновения осложнений. Помимо этого, стоит рассматривать такие факторы, как климат, питание, генетика, доступность лекарств и культурологические особенности страны, в которой планируется лечиться.

Как подчеркнул Павел Ильич, западная медицина уже многие годы движется в направлении стандартизации и ранней диагностики, формируя конвейер «простых» пациентов. Таким образом, у многих врачей на Западе меньше опыта лечения сложных, запущенных больных. Существуют осложнения, с которыми им редко приходится сталкиваться, а также неизвестные им методы лечения. Все это необходимо учитывать, планируя лечение за рубежом. Не всегда можно рассчитывать на опыт западных специалистов. Наконец, серьезным недостатком лечения за рубежом для многих пациентов является его цена.

С другой стороны, к достоинствам медицинского туризма можно отнести прекрасные программы обучения и систему стажировок медицинского персонала, принятые на Западе, хорошо развитое непрерывное медицинское образование. Также важно отметить хорошую оснащенность оборудованием и мультидисциплинарность многих зарубежных клиник. Нельзя не выделить уникальные технологии, не зарегистрированные или только внедряющиеся в России, к примеру в области онкологии. Сложно игнорировать и факторы комфорта, такие как чистота, асептика, вентиляция и питание. Наконец, нужно отметить высокие стандарты качества, принятые за рубежом: строгое следование международным клиническим рекомендациям и внутренним протоколам, наличие серьезных экспертных центров. Как заключил Павел Ильич, на все эти факторы нужно обращать внимание, стремясь к развитию сферы медицинского туризма в России. ■

КАМЕНЬ КАМНЮ РОЗНЬ

Согласно Рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2020 г.):

- Состав камня является основой для дальнейших диагностических и лечебных решений
- Анализ камня должен быть выполнен при всех случаях мочекаменной болезни
- Необходимо принимать во внимание состав камня перед тем, как принять решение о методе удаления
- Пациенты с МКБ высокого риска нуждаются в специальных мерах профилактики рецидивов, которые обычно представляет собой консервативное лечение, основанное на анализе камня

ОКСЛАТНЫЕ КАМНИ? ОКСАЛИТ



ОКСАЛИТ – первое средство с клинически подтвержденным комплексным действием на метаболизм оксалатов при кальций-оксалатной форме мочекаменной болезни: значительно уменьшает уровень оксалатов, снижает скорость роста конкрементов и частоту повторного камнеобразования после оперативного лечения¹.

- Клинически апробирован
- Снижает уровень содержания оксалатов в 2,4 раза!
- Без побочных эффектов

УРАЛИКС – новое натуральное средство, специально созданное для стабильного снижения уровня мочевой кислоты при всех формах нарушений пуринового обмена: уратных формах МКБ и нефропатии, подагре и бессимптомной гиперурикемии.

- Ингибирует фермент ксантиноксидазу
- Новинка 2020 года

УРАТНЫЕ КАМНИ? УРАЛИКС



ОКСАЛИТ свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.88.003.E.001471.04.18 от 10.04.2018
УРАЛИКС свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.88.003.R.003359.09.19 от 16.09.2019

¹ М.Ю. Прасяников, Д.А. Мазуренко, О.В. Константинова, И.А. Шадеркин, С.А. Голованов, Н.В. Анехин, Д.А. Войтко, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Кафедра урологии и андрологии ФМБА им. Бурназяна ФМБА РФ, Институт цифровой медицины ФGAOU ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Результаты оценки влияния растительного препарата с комплексом биологически активных компонентов на биохимические показатели мочи у больных мочекаменной болезнью. Экспериментальная и клиническая урология 2019; (4): 40–46

SHPHARMA
source of healing
www.shpharma.ru



Пермиксон: место препарата в патогенетической терапии ДГПЖ



А.В. Сивков

К.м.н., заместитель директора по науке НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва)
Соавтор - д.м.н., профессор В.Н. Синюхин

Проблема лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) до сих пор остается актуальной. Согласно литературным данным, 15–25% мужчин в возрасте 50–65 лет страдают этим заболеванием, которое приводит к выраженному снижению качества жизни за счет симптомов нарушения функции нижних мочевых путей (СНМП). В настоящее время считают, что в патогенезе ДГПЖ имеет значение как генетическая предрасположенность, так и дисрегуляция гормонального обмена, которая приводит к активации гиперпластических процессов в предстательной железе (ПЖ), торможению апоптоза, а также к выделению целого ряда медиаторов, вызывающих хроническое воспаление.

Современные представления о патогенезе ДГПЖ

Рост ПЖ, поддержка ее структуры и функции зависит от постоянного поступления в нее андрогенов. Тестостерон метаболизируется до дигидротестостерона (ДГТ) под воздействием изоэнзимов $\Delta,4,3$ -кетостероид-5- α -редуктазы (5 α -R). Эти энзимы локализуются на мембране ядра клеток стромы и эпителия железы. ДГТ связывается со специфическим рецептором и вызывает экспрессию целого ряда гормон-зависимых генов, запускающих механизмы деления клетки. Этот процесс зависит не только от концентрации андрогенов, главным образом ДГТ, который образуется в ПЖ из тестостерона при воздействии 5 α -R 1 и 2 типов и имеет большое сродство к андрогенному рецептору (AR), но и от состояния внутриклеточных стероидных сигнальных путей, передающих сигнал от AR через лиганд-активируемый ядерный транскрипционный фактор. Это приводит к стимуляции процесса транскрипции в андроген-зависимых генах, несущих ответственность за контроль клеточного цикла, течение пролиферативных процессов и выработку простатспецифического антигена (ПСА).

Постоянная стимуляция AR необходима прежде всего для роста и функции ПЖ. Этот процесс работает путем трансактивации домена, закодированного в первом экзоне гена AR (Xq 11-12), которому в норме свойственен полиморфизм CAG, GGN и GGC повторов, кодирующих тракты полиглутамина и полиглицина. При исследовании генетического полиморфизма некоторых генов, ответственных за метаболизм стероидов, показана их тесная связь с вероятностью возникновения ДГПЖ. Об этом свидетельствует тот факт, что у родственников мужчин, больных с ранним возникновением ДГПЖ, кумулятивный риск возникновения этого заболевания составляет 66%, тогда как в контрольной группе – лишь 17% ($p = 0,01$).

Кроме того, при исследовании полиморфизма генов, кодирующих 5 α -R 2 типа (SRD 5A1 и SRD 5 A2), было установлено, что имеется тесная взаимосвязь между выраженностью полиморфизма генов, объемом ДГПЖ, эффективностью проводимой антиандрогенной терапии и концентрацией половых гормонов и их метаболитов.

Интересна роль α 1-адренорецепторов в патогенезе ДГПЖ. Предполагают, что в ПЖ они участвуют в процессе кооперативной регуляции работы внутриклеточных эффекторов, гормонов, факторов роста, которые влияют не только на тонус гладкомышечных элементов ПЖ, но и на их объем.

В последнее время появилось большое число исследований, показывающих, что ДГПЖ – это иммуновоспалительное заболевание. При этом в ткани ПЖ обнаруживают воспалительные инфильтраты, содержащие лимфоциты и макрофаги, количество которых коррелирует с объемом ДГПЖ. Они секретируют факторы роста, включая фактор роста фибробластов (FGF), цитокины: интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли- α (TNF- α). Также наблюдают повышенную активность Т-клеток и аутоиммунные реакции, которые способствуют пролиферации стромальных и эпителиальных клеток. Было показано, что повышенное содержание в ткани при ДГПЖ провоспалительных цитокинов и цитокинов семейства IL-17 A, E, F и их рецепторов сопровождается повышением содержания клеток воспаления и сосудов с экспрессией CD 31+, а также провоспалительных хемокинов: MCP-1/CCL2 (фактор, хемотаксиса моноцитов), IP-10/CXCL10 (индуцируемый гамма-интерфероном белок), MIF (фактор ингибирующий миграцию макрофагов). Провоспалительные цитокины повышают активность циклооксигеназы-2 (COX-2) и вызывают образование простагландинов и окиси азота, что стимулирует пролиферативные процессы в ПЖ и вызывает ее отечность. Ряд авторов считают, что активные формы кислорода приводят к повреждению ткани ПЖ, так как после завершения процесса трансляции вызывают модификацию структуры ДНК и ее клеток, что может привести к малигнизации процесса.

Сахарный диабет и метаболический синдром являются факторами риска образования ДГПЖ. Отмечена взаимосвязь между резистентностью к инсулину, гиперинсулинемией и ДГПЖ. Гиперинсулинемия приводит к образованию в печени инсулиноподобных факторов роста (IGF), которые обладают митогенным и антиапоптотическим эффектом. Эти факторы связываются в ПЖ со своими рецепторами и стимулирует увеличение ее объема. Концентрация IGF и белков, связывающих IGF в крови и ПЖ, коррелирует с выраженностью в ней пролиферативных процессов и участвует в регуляции образования андрогенов и гормона роста.

Гипергликемия и гиперинсулинемия также стимулируют образование в стромальных фибробластах ПЖ инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1). Последний связывается со своим рецептором на эпителиальных клетках ПЖ и стимулирует их пролиферацию через целевой ген. ■

Общие подходы к лечению ДГПЖ

Современное лечение ДГПЖ / СНМП воздействует на различные звенья патогенеза этого заболевания. На первом месте стоят $\alpha 1A$ -адреноблокаторы (доксазозин, теразозин, алфузозин, тамзулозин, силодозин): их считают препаратами выбора при ДГПЖ. Затем идут ингибиторы 5 α -редуктазы (финастерид, дутастерид), которые при длительной терапии у пациентов с величиной ПЖ более 40 куб. см способны привести к уменьшению объема ДГПЖ. М-холинолитики (толтеродин, тропиума хлорид, солифенацин) и агонист $\beta 3$ -адренорецепторов – мирабегрон чаще используют в комбинации с $\alpha 1A$ -адреноблокаторами для купирования проявлений гиперактивного мочевого пузыря при ДГПЖ. Тадалафил (ингибитор фосфодиэстеразы 5 типа) улучшает симптомы ДГПЖ у больных, страдающих эректильной дисфункцией. По показаниям применяют нестероидные противовоспалительные препараты. Обсуждают возможность применения антиоксидантов при ДГПЖ [16]. Однако все эти препараты обладают целым рядом побочных эффектов и воздействуют только на отдельные фазы патогенеза ДГПЖ.

При длительном применении необходимо использовать лекарственные средства, которые оказывают влияние на большинство звеньев патогенеза заболевания, обладают оптимальным терапевтическим действием и отсутствием побочных эффектов. В этом отношении в отдельную группу выделены фитосоединения, в том числе экстракты *Serenoa repens* (экстракты плодов пальмы ползучей – ЭППП), которые широко используют в Европе и США для лечения ДГПЖ и СНМП. Наиболее известным и изученным из них является Пермиксон.

Механизмы действия Пермиксона

Пермиксон (Permixon) представляет собой комплексную смесь свободных и эстрифицированных жирных кислот, полипленов и фитостеролов, полученных из плодов пальмы ползучей (*Serenoa repens* или *Sabal serrulata*). Препарат содержит несколько ингредиентов и

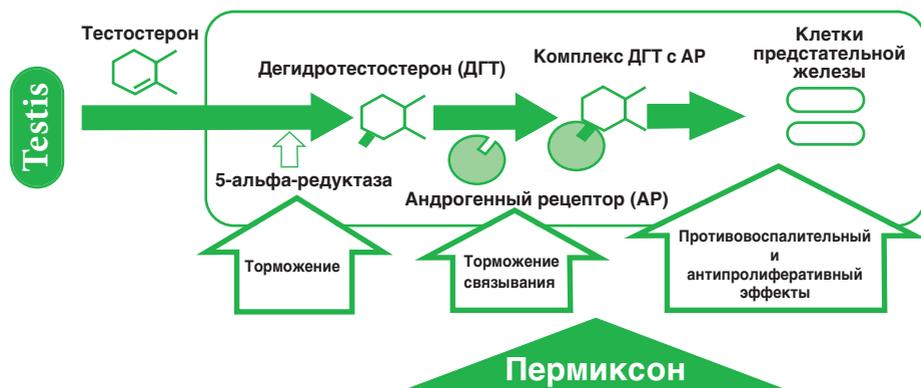


Рис. 1. Патогенез ДГПЖ и механизм действия Пермиксона

поэтому при его применении возможен комплексный фармакологический эффект, действующий на различные звенья патогенеза ДГПЖ (рис. 1). Другими словами, эффект этой смеси можно сравнить с комбинированной лекарственной терапией, каждый компонент которой может обладать по отношению к другому аддитивным или синергическим действием.

Влияние Пермиксона на клеточные структуры ПЖ

При исследовании любого препарата, как правило, проводят изучение специфичности и селективности его действия. Это касается и Пермиксона. С.W. Ваупе и соавт. в культуре тканей из различных органов добавили нарастающие концентрации Пермиксона. При исследовании препаратов этих культур на электронном микроскопе оказалось, что только в клетках ПЖ были отмечены выраженные структурные изменения, которые заключались в накоплении липидных капель в цитоплазме, изменении мембраны ядра, его поляризации, разрушении органелл, конденсации хроматина. Это подтвердило специфичное действие Пермиксона именно на клетки ПЖ [20]. При присоединении радиоактивной метки к входящим в состав Пермиксона свободным жирным кислотам и введении его крысам оказалось, что в наибольших количествах метка накапливалась в ПЖ (рис. 2), что свидетельствует в пользу селективности действия лекарственного препарата на этот орган.

Таким образом, преимущественное накопление компонентов Пермиксона в ПЖ вызывает в ней морфологические изменения, которые могут отразиться на физико-химических характеристиках и повлиять на различные системы регуляции работы органа как на клеточном, так и молекулярном уровнях.

Влияние Пермиксона на гормональный статус ПЖ

В 1998 г. F. Di Silverio с соавт. сообщили, что трехмесячная терапия Пермиксоном приводит к выраженному уменьшению содержания ДГТ в ПЖ. Затем в опытах *in vitro* на культуре эпителиальных клеток и клеток рака ПЖ было показано, что Пермиксон тормозит активность 5 α -R 1 и 2 типов и не вызывает повышения концентрации простатспецифического антигена (ПСА) в культуральной среде. Это, по-видимому, связано с тем, что препарат не влияет на опосредованный AP процесс транскрипции. Данный феномен был

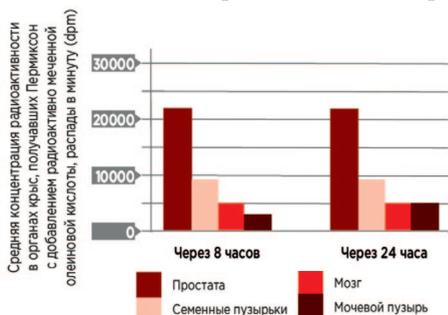


Рис. 2. Простатспецифическое действие препарата Пермиксон [21]



Рис. 3. Снижение уровня экспрессии генов маркеров воспаления ПЖ через 90 дней применения препарата Пермиксон [35]

подтвержден и *in vivo*. Интересно отметить, что при культивировании клеток других органов не наблюдали торможения активности 5 α -R. Тем не менее до сих пор не удалось объяснить, почему Пермиксон тормозит активность 5 α -R и рост ПЖ, но не влияет на продукцию эпителиальными клетками ПСА. Возможно, это связано тем, что препарат воздействует на клеточную и внутриклеточные мембраны стромальных и эпителиальных клеток ПЖ, приводит к изменению микроокружения 5 α -R и, как следствие, торможению ее активности. При этом Пермиксон не влияет на работу генов, от которых зависит действие андрогенов и выработка ПСА.

Пермиксон оказывает действие не только на активность 5 α -R, но и на различные фазы метаболизма андрогенов и тормозит связывание ДГТ с АР. Он также обладает и антиэстрогенной активностью. В исследовании ткани ПЖ больных ДГПЖ при применении этого препарата было отмечено уменьшение количества ядерной фракции эстрогенных рецепторов. Известно, что рост ПЖ зависит не только от концентрации андрогенов, но и от других гормонов, например пролактина, который принимает участие в процессах формирования гиперплазии железы. В опытах на мышцах с гиперпролактинемией, вызванной введением сульпирида, было отмечено торможение Пермиксоном гиперплазии ПЖ. Кроме того, удалось показать, что препарат модулирует пути трансдукции сигнала пролактина и блокирует его действие на процесс С-зависимого фосфорилирования калиевых каналов протеинкиназой.

Таким образом, Пермиксон обладает антиандрогенным действием, тормозит активность 5 α -R, блокирует АР ПЖ, уменьшает в ней число эстрогенных рецепторов и снижает стимуляцию пролактином гиперпластических процессов. Кроме того, препарат имеет еще одно преимущество перед синтетическими ингибиторами 5 α -R, так как не влияет на концентрацию ПСА.

Противовоспалительное действие Пермиксона

Противовоспалительное действие Пермиксона начали исследовать еще в 90-е годы прошлого столетия. В одной из первых работ было изучено его влияние на образование из арахидоновой кислоты полиморфоядерными лейкоцитами крови человека хемоаттрактанта нейтрофилов – лейкотриена (ЛТВ 4) после их стимуляции ионофором А 23127. Было показано, что Пермиксон тормозит продукцию ее метаболитов: 5-НЕТЕ, 20-СООН ЛТВ4, ЛТВ4 и 20-ОН ЛТВ. Эти результаты были подтверждены дальнейшими иммуногистохимическими исследованиями удаленного гиперплазированного участка ПЖ, которые показали, что трехмесячный прием Пермиксона вызывает резкое снижение количества В-лимфоцитов (но не Т-лимфоцитов и макрофагов), TNF- α и IL-1 β . При оценке по международной шкале простатических симптомов (IPSS) эти изменения коррелировали с клинически значимым улучшением состояния пациентов, что свидетельствует о противовоспалительном действии препарата. Это затем нашло подтверждение в работах других авторов.

Еще одна исследовательская группа провела изучение противовоспалительной активности Пермиксона при ДГПЖ. В опытах *in vitro* было оценено влияние препарата на пролиферацию

и жизнеспособность клеток ПЖ с использованием клеточных линий из тканей здоровой и гиперплазированной железы. В тканях при ДГПЖ были отмечены повышенные индексы пролиферативной активности. Добавление разных концентраций Пермиксона уменьшало клеточную пролиферацию во всех клеточных линиях. Наиболее выраженный эффект отметили в стромальных и эпителиальных клетках при гиперплазии ПЖ. Добавление провоспалительных медиаторов IL-6, IL-17 и FGF в клеточную культуру провоцировало выраженную пролиферацию всех трех типов клеток: стромальных, эпителиальных и здоровых. Последующее добавление Пермиксона уменьшило клеточную пролиферацию, индуцированную FGF-2 в стромальных и здоровых клетках, а IL-6 и IL-17 – в клеточной линии гиперплазированных тканей. Авторы выполнили микроматричный анализ для сравнения экспрессии генов в эпителиальных и стромальных клетках при ДГПЖ после добавления Пермиксона и без него. При добавлении препарата была выявлена недостаточная экспрессия генов, кодирующих провоспалительные медиаторы (IL-1 β , IL-6 и хемокина C-X-C motif). Также отмечено уменьшение экспрессии гена, кодирующего человеческий рецептор эпидермального фактора роста 3 (ERBB3), что привело к избыточной экспрессии человеческого гена блокировки роста (GAS1).

В исследовании de la Taille A. на модели *in vivo* у самцов крыс линии Спрег-Доули вызвали ДГПЖ путем 14-дневного введения тестостерона пропионата. Животные были рандомизированы на три группы лечения: ЭППП (Пермиксон), финастерид и контроль (без активного лечения). Проводили количественное определение в ПЖ мРНК для 90 генов. Оказалось, что Пермиксон обеспечил статистически значимое снижение ($p < 0,05$) экспрессии большинства транскриптов воспалительных генов. Были получены четкие доказательства того, что он оказывает влияние на каскад арахидоновой кислоты, особенно на сигнальный путь липоксигеназы и, таким образом, воздействует на воспалительный процесс при ДГПЖ.

A. Latil и соавт. провели международное рандомизированное двойное слепое исследование влияния препарата Пермиксон на маркеры воспаления. Пациенты принимали этот препарат внутрь в дозе 320 мг/сут. или тамсулозин в дозе 0,4 мг/сут. в течение 3 месяцев. В десквамированных эпителиальных клетках ПЖ, выделенных из мочи после массажа ПЖ, проводили количественный анализ мРНК 29 наиболее значимых маркеров воспаления, а также исследовали белки мочи. Через 90 дней от начала терапии наблюдали снижение экспрессии генов, в среднем, для 65,4% маркеров, выявленных в группе, принимавшей Пермиксон, и для 46,2% – в группе тамсулозина. Для 15 генов, наиболее часто демонстрировавших экспрессию, разница была выше: 80 и 33% соответственно. Кроме того, для 11 из 15 маркеров (73,3%) повышение регуляции наблюдали у меньшего числа пациентов в группе Пермиксона, по сравнению с группой тамсулозина: 4 из 15 маркеров или 26,6% (рис. 3). Оказалось, что на 90 день приема препарата уменьшение числа пациентов с наличием экспрессии белков провоспалительных хемокинов MCP-1/CCL2 и IP-10 /CXCL наблюдали только в группе Пермиксона. Кроме того, Пермиксон, по сравнению с тамсулозином, в большей степени снижал экспрессию MIF ($p = 0,007$). Однако в отличие от получавших тамсулозин, ■

в группе Пермиксона, где в начале терапии наблюдали большую экспрессию MIF, ответ на лечение по критерию IPSS оказался лучше, чем у пациентов с небольшим содержанием данного белка: среднее изменение оценки по шкале IPSS: -6,2 и -4,5 баллов, соответственно. Данные результаты впервые на клиническом уровне продемонстрировали противовоспалительные свойства Пермиксона при лечении СНМП, обусловленных ДГПЖ.

Таким образом, на основании приведенных данных можно утверждать, что Пермиксон обладает противовоспалительным действием и способен предотвращать дальнейшее развитие ДГПЖ у пациентов с хроническим воспалением ПЖ.

Пермиксон – пролиферация и апоптоз

В литературе содержится информация о том, что с началом развития ДГПЖ в ее клетках наблюдают процесс торможения апоптоза. Лечение Пермиксоном сопровождается увеличением апоптического индекса в клетках ПЖ, тогда как в клетках других органов этот эффект не наблюдали.

F. Vacherot и соавт. изучали влияние Пермиксона на апоптоз и пролиферацию в клетках гиперплазированной ПЖ у больных, получавших этот препарат в течение 3 месяцев. Оказалось, что апоптоз / пролиферативный индекс увеличился в эпителиальных клетках в 5,5, а в стромальных клетках – в 8,8 раза, что говорит об антипролиферативных свойствах этого лекарственного средства.

В другом исследовании проведено изучение молекулярных маркеров, связанных с процессом апоптоза в ткани удаленной ДГПЖ после 3-месячного приема Пермиксона. Измеряли маркеры Вах и Bcl-2 (семейство Bcl-2), характеризующие, соответственно, проапоптотические и антиапоптотические изменения. Также определяли активность каспазы-3 – белкового эффектора апоптического каскада. Авторы показали, что по сравнению с контрольной группой, соотношение Вах/Bcl-2 и активность каспазы-3 были достоверно выше в ткани ПЖ больных, получавших препарат перед операцией.

Таким образом, Пермиксон обладает антипролиферативным и проапоптотическим действием.

Пермиксон: результаты клинического применения

В настоящее время в библиографической базе PubMed найдены ссылки на 430 работ, в которых изучено действие препаратов пальмы ползучей. Первые из них относятся в начале 80-х гг. прошлого века.

В 1991г. G. Dathe и H. Schmid в результате рандомизированного сравнительного исследования продолжительностью 6 месяцев одни из первых определили оптимальную терапевтическую дозу Пермиксона у больных с ДГПЖ. У 49 пациентов оценили эффективность двух доз препарата: 320 мг (группа I, n = 24) и 960 мг (группа II, n = 25) в сутки. Оказалось, что у всех больных средняя скорость мочеиспускания (Qave) и суммарный объем мочеиспускания (V) увеличивались с 16 по 24 неделю от начала приема препарата. При приеме

препарата в дозе 160 мг или 480 мг два раза в сутки – нормальную скорость мочеиспускания ($Q_{\max} > 14$ мл/сек) наблюдали у 33 и 48% больных соответственно. Объем остаточной мочи (V_{res}) снизился, начиная с 16 недели, на 27 и 32% у больных I и II групп, соответственно. При приеме препарата в дозе 320 мг/сут субъективная симптоматика исчезла у 46% больных, 960 мг в день – у 60%. В результате исследования было показано, что оптимальной терапевтической дозой Пермиксона является 320 мг/сут.

Подобные результаты были получены в 1999 г. в исследовании В.Н. Степанова и соавт. на 100 амбулаторных больных с ДГПЖ в рандомизированном 3-месячном исследовании в параллельных группах. Было показано, что к концу первого месяца приема препарата значительно улучшились показатели IPSS, Q_{\max} , Q_{ave} , V . К концу третьего месяца лечения все они, за исключением V и Q_{ave} , продолжали улучшаться. Таким образом, прием Пермиксона в дозе 320 мг/сут. улучшает суммарный балл IPSS и все показатели мочеиспускания. Препарат оказывает тот же эффект в дозе 160 мг два раза в день.

Исследование D. Authie и J. Sauquil включало 500 пациентов с ДГПЖ (средний возраст 68,2 года). У большинства из них имели место симптомы расстройства мочеиспускания: nocturia – у 97%; дневная поллакиурия – у 67%; дизурия – у 92% и императивные позывы – у 70%. Все пациенты получали Пермиксон (320 мг/сут.) в течение 3 месяцев. Авторами зарегистрирован выраженный симптоматический эффект препарата: к концу лечения средняя частота позывов в ночное время снизилась с 4,0 до 1,8, причем улучшение по данному показателю было отмечено у 82%, а полное исчезновение симптома – у 45% больных. Частота дневных мочеиспусканий сократилась с 6,3 до 4,6 у 2/3 мужчин, а уменьшение дизурии и императивности позывов достигнуто у 75 и 85% пациентов соответственно.

F. Foroutan изучал клиническую эффективность Пермиксона в дозе 320 мг/сут. в течение 3 месяцев у 592 пациентов с ДГПЖ. В результате лечения отмечено статистически значимое уменьшение симптомов заболевания и снижение показателя IPSS с 17 до 10 баллов, а также достоверная положительная динамика объективных параметров: Q_{\max} , количества остаточной мочи и объема ПЖ, хотя последнее и было незначительным – 1,84 мл. Похожие результаты были получены рядом отечественных авторов в коротких несравнительных исследованиях Пермиксона.

В НИИ урологии в 1999 г. проанализированы результаты лечения 48 больных ДГПЖ, которые получали Пермиксон по 160 мг дважды в день в течение 12 месяцев. Было отмечено уменьшение выраженности симптомов по шкале I-PSS с 14,35 до 10,61 балла (-26,1%) через 6 месяцев и до 10,42 (-27,4%) через 12 месяцев лечения. В те же периоды времени средний показатель Q_{\max} увеличился с 10,62 до 12,60 мл/сек (+18,7%) и до 12,73 мл/сек (+19,9%) соответственно. Индекс качества жизни QOL через 6 месяцев наблюдения снизился с 3,49 до 2,60 баллов (-25,3%), достигнув к концу года 2,49 (-28,7%). Также было зарегистрировано не большое уменьшение среднего объема предстательной железы: на 11,8% через 6 месяцев и 15,6% через 12 месяцев. Показатель ПСА не изменялся в течение всего периода лечения. ■

Изучение эффективности Пермиксона у больных с различными исходными значениями IPSS и Q_{max} дало нам возможность сделать заключение о том, что препарат наиболее результативен у пациентов с умеренной выраженностью симптомов ДГПЖ ($IPSS < 18$) и умеренными уродинамическими нарушениями ($Q_{max} > 10$ мл/сек).

Большое клиническое значение имеют данные уродинамических исследований, характеризующие влияние Пермиксона на состояние мочевого пузыря и степень инфравезикальной обструкции. На основании анализа данных комплексного уродинамического обследования больных ДГПЖ, получавших Пермиксон, был сделан вывод, что препарат оказывает позитивное влияние на функциональное состояние мочевого пузыря и уменьшает степень инфравезикальной обструкции. Вместе с тем ни в одном случае полностью устранить проявления обструкции не удалось.

Особый интерес представляют работы, в которых сравнивали эффективность и безопасность Пермиксона с плацебо и другими лекарственными средствами. Результаты 7 плацебо-контролируемых исследований, в которых приняло участие в общей сложности 559 человек, обобщены в 1996 г. G. Plosker и R. Brogden. В трех наиболее значимых из них, где участвовало 410 больных ДГПЖ, пациенты были разделены на две практически равные группы: принимавшие Пермиксон (320 мг/сут.) и плацебо. В этих исследованиях продолжительностью от 1 до 3 месяцев достоверно продемонстрирована клиническая эффективность препарата по сравнению с плацебо. При этом частота ночных мочеиспусканий уменьшилась на 33–46%, дневная поллакиурия – на 11–20%, а Q_{max} увеличилась на 29–50%, что было существенно выше, чем в группе плацебо, где аналогичные показатели составили 15–18, 1–3 и 5–9% соответственно.

В трех других опубликованных исследованиях продолжительностью 1–2 месяца с участием 79 больных на фоне приема Пермиксона было отмечено уменьшение ноктурии на 50–74%, снижение частоты дневных мочеиспусканий на 29–43% и рост Q_{max} на 26–43%, тогда как в группе плацебо эти же показатели были равны 13–39%, 8–29% и 2–19%. Лишь в одном из 7 опубликованных исследований авторы не выявили существенных различий между изучаемыми признаками.

В ряде наблюдений Пермиксон выступил в качестве эффективного средства устранения дизурии. В исследовании J. Descotes и соавт., проведенном на 176 больных ДГПЖ, показано, что в течение одного месяца дизурия уменьшилась у 31% у получавших Пермиксон (320 мг/сут.) по сравнению с 16% – в группе плацебо ($p < 0,05$). Подобные же результаты были получены в другом исследовании, охватившем 146 пациентов.

Предметом ряда исследований стало изучение влияния Пермиксона на объем остаточной мочи. При этом на фоне применения препарата уменьшение V_{res} относительно первоначальных значений составило 15–50% и было статистически значимым, по сравнению с группой плацебо, где наблюдали не только снижение, но и увеличение этого показателя.

Таким образом, большинство проведенных плацебо-контролируемых исследований



Пермиксона достоверно продемонстрировали клиническую эффективность лечения, которая проявляется выраженным уменьшением симптомов заболевания и улучшением уродинамических показателей.

Описание клинических результатов применения Пермиксона было бы неполным без рассмотрения материалов его исследования в сравнении с другими лекарственными препаратами. Особенно интересны данные, касающиеся финастерида и $\alpha 1$ -адреноблокаторов.

Показательно широкомасштабное исследование J.C. Carraro и соавт., в ходе которого в течение 6 месяцев двойным слепым методом сравнивали эффективность и безопасность Пермиксона и финастерида. Для участия в исследовании было рандомизировано 1098 мужчин с ДГПЖ, отобранных в 87 урологических центрах 9 европейских стран. Анализ клинических результатов проведен у 1069 пациентов, из которых 536 получали Пермиксон (320 мг/сут.) и 533 – финастерид (5 мг/сут.). Данная работа – одно из самых крупных сравнительных исследований этих двух препаратов у пациентов с ДГПЖ. Основными критериями сравнения в этом исследовании были: динамика симптомов по шкале IPSS, изменение Q_{max} , а также показателей качества жизни и сексуальной функции. Через 6 месяцев лечения отмечено уменьшение симптомов по шкале I-PSS с $15,7 \pm 5,7$ до $9,5 \pm 5,5$ баллов (-39%) в группе финастерида и с $15,7 \pm 5,9$ до $9,9 \pm 5,4$ баллов (-37%) среди пациентов, получавших Пермиксон ($p < 0,001$) (рис. 4). Симптоматическое улучшение уже через 6 недель превысило 20% в обеих группах. Кроме того, более 50% больных в каждой из групп к моменту окончания лечения отметили улучшение качества жизни (QOL), динамика показателя которого составила -38% у принимавших Пермиксон и 41% – у получавших финастерид. Различия итоговых значений IPSS и QOL в обеих группах, при сравнении их между собой оказались статистически недостоверными.

Половая функция по результатам анкетирования не претерпела существенных изменений на фоне терапии Пермиксоном, а у пациентов, лечившихся финастеридом, было выявлено ее некоторое ухудшение.

В обеих группах отмечено улучшение уродинамических показателей. При этом Q_{max} увеличилась с $10,6 \pm 2,8$ до $13,3 \pm 6,7$ мл/с (+25%) через 6 месяцев лечения Пермиксоном и с $10,8 \pm 3,1$ до $14,0 \pm 7,4$ мл/с (+30%) в группе финастерида ($p < 0,001$): улучшение оказалось несколько более выраженным у пациентов, принимавших финастерид ($p < 0,05$). Наибольший эффект обоих препаратов наблюдали у больных с выраженной симптоматикой (IPSS > 18) и относительно сохранным мочеиспусканием ($Q_{max} > 10$ мл/с), число которых в результате лечения ■

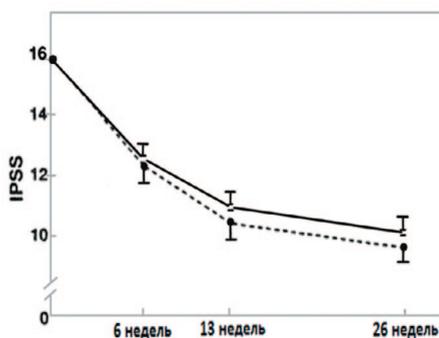


Рис. 4. Общая средняя оценка по шкале IPSS у мужчин с ДГПЖ, получающих препарат Пермиксон в дозе 320 мг (белые квадраты) или финастерид в дозе 5 мг (черные ромбы) (\pm 95% доверительный интервал)

сократилось практически на 80% за счет перехода больных в группы с менее выраженными клиническими проявлениями. В результате применения как Пермиксона, так и финастерида произошло незначительное, но статистически достоверное ($p < 0,001$) уменьшение объема ПЖ. В первом случае оно составило 6%, а во втором – 18%, что свидетельствует об отсутствии четкой корреляции между ослаблением симптоматики и изменением объема железы.

В ходе описываемого сравнительного исследования была изучена зависимость результатов лечения Пермиксоном от объема ПЖ. Оказалось, что клиническая эффективность Пермиксона не зависит от исходного объема железы. Было также отмечено значительное (на 41%) снижение уровня ПСА в группе финастерида ($p < 0,001$), тогда как у принимавших Пермиксон этот показатель существенно не изменился (+3%). Указанное различие является статистически значимым.

Таким образом, описанное исследование продемонстрировало, что Пермиксон и финастерид одинаково эффективно воздействуют на симптомы ДГПЖ, качество жизни и уродинамические показатели при статистических различиях в динамике уровней ПСА и влиянии на половую функцию в пользу Пермиксона.

Представляют интерес сравнительные исследования Пермиксона и $\alpha 1$ -адреноблокаторов. Так, М. Grasso и соавт. изучили результаты применения Пермиксона (320 мг/сут.) у 31 больного и альфузозина (2,5 мг 3 раза в день) у 32 пациентов с ДГПЖ в течение 3 недель лечения. Эффективность препаратов оценивали с использованием шкалы Boyarsky и критерия Qmax. В результате лечения уменьшение симптомов составило 27% в первой группе и 39% – во второй ($p < 0,01$). Увеличение Qmax также было в целом достоверным, но более выраженным во второй группе (+51%) по сравнению с первой (+27%), хотя различия между ними и не были статистически столь значимыми.

В 2002 г. в 11 странах Европы было проведено 12-месячное двойное слепое рандомизированное сравнительное исследование Пермиксона и тамсулозина (PERMAL), которое включило 811 больных ДГПЖ с оценкой СНМП по шкале I-PSS ≥ 10 баллов. После 4-недельного вводного периода 704 пациента были случайным образом распределены в группы тамсулозина (0,4 мг/сут.; $n = 354$) и Пермиксона (320 мг/сут.; $n = 350$).



Рис. 5 Изменение среднего профиля оценки Пермиксона и Тамсулозина по шкале I-PSS с течением времени

В начале исследования и периодически в течение года у пациентов проводили оценку по шкале IPSS, шкале качества жизни – QOL и измеряли Qmax. Через 12 месяцев в каждой группе лечения показатели IPSS снизились на 4,4 балла, какие-либо различия в улучшении ирритативных или обструктивных симптомов отсутствовали (рис. 5). Повышение показателя Qmax было сопоставимо в обеих группах: 1,8 мл/сек. – для препарата Пермиксон,

1,9 мл/сек. – для тамсулозина. Уровень ПСА оставался неизменным на фоне небольшого снижения объема ПЖ у пациентов, принимавших Пермиксон. Оба препарата продемонстрировали хорошую переносимость, однако в группе тамсулозина чаще наблюдали нарушения эякуляции. Это исследование показало, что эффективность применения Пермиксона и тамсулозина при лечении СНМП у мужчин с ДГПЖ на протяжении 12 месяцев практически одинакова, с преимуществом безопасности растительного препарата.

В другой работе эта же группа авторов дополнительно проанализировала результаты лечения 124 больных с выраженными проявлениями СНМП (IPSS > 19), получавших тамсулозин (n = 59) и Пермиксон (n = 65). Через 12 месяцев общий показатель IPSS снизился в группе тамсулозина на 5,8, а в группе Пермиксона – на 7,8 баллов, что составило, соответственно, 25 и 35,2% от исходного уровня. Оказалось, что чем выше были исходные показатели IPSS в группе Пермиксона, тем больше они снижались в процессе терапии. В этой группе улучшение наступало через 3 месяца после начала лечения и оставалось на том же уровне весь период наблюдения. В группе тамсулозина Qmax увеличилась на 1,7 мл/сек., а в группе Пермиксона – на 1,2 мл/сек. Объем ПЖ снизился при приеме тамсулозина на 0,9 см³, а при приеме Пермиксона – на 2,2 см³. Таким образом, Пермиксон (320 мг/сут.) и тамсулозин (0,4 мг/сут.), принимаемые в течение 12 месяцев, вызывают сопоставимое улучшение симптомов и показателей мочеиспускания у пациентов с выраженными СНМП/ДГПЖ. Похожие результаты были получены и в ходе сравнения Пермиксона с празозином.

Принципиальные выводы о клинической эффективности Пермиксона были сделаны по итогам метаанализа, представленного Р. Boyle и соавт. в 2004 г. В работе были обобщены материалы 12 основных плацебо-контролируемых и сравнительных исследований Пермиксона, включавших результаты лечения 2794 больных ДГПЖ. С высокой степенью статистической достоверности авторам удалось продемонстрировать: лечение Пермиксоном приводит к увеличению Qmax дополнительно на $1,87 \pm 0,55$ мл/сек. по сравнению с плацебо ($p < 0,001$); терапия Пермиксоном уменьшает частоту ночных мочеиспусканий на $0,55 \pm 0,10$ по сравнению с плацебо ($p < 0,001$).

Таким образом, сегодня можно с уверенностью констатировать, что клиническая эффективность Пермиксона по отношению к плацебо статистически доказана.

Важнейшей характеристикой любого лекарственного средства является его переносимость. Данные клинических испытаний Пермиксона у пациентов с ДГПЖ, получавших его в дозе по 160 мг дважды в день (320 мг/сут.), свидетельствуют, что препарат легко переносится большинством (94,4%) пациентов. Только у 2–3% мужчин, принявших участие в двух широкомасштабных несравнительных исследованиях (1092 человека), наблюдали какие-либо побочные эффекты. В основном это были незначительные жалобы на нарушение функции желудочно-кишечного тракта (тошнота), которые исчезали самостоятельно при приеме препарата во время еды. Ни у одного из пациентов терапия не была прервана в связи с каким-либо осложнением. ■

В ходе описанного выше международного мультицентрового двойного слепого рандомизированного сравнительного исследования эффективности и безопасности Пермиксона и финастерида не отмечено значимых различий их переносимости. Жалобы на боль в животе, диарею, запор, тошноту были наиболее часты среди нежелательных явлений и характерны в равной мере как для Пермиксона, так и для финастерида. Отрицательного влияния Пермиксона на половую функцию не зарегистрировано, а снижение либидо и половой потенции чаще ассоциировали с финастеридом.

Более того, как показали G. D'Ottavio и соавт. при изучении влияния 3-месячного курса терапии Пермиксоном (320 мг/сут.) на фертильность у мужчин относительно молодого возраста (средний возраст 36 лет) с сохраненной эякуляцией, в течение 12 месяцев наблюдения ни по одному из параметров (объем эякулята, концентрация и подвижность сперматозоидов) не отмечено каких-либо значимых отклонений. У этих больных отсутствовали побочные эффекты и не было зарегистрировано по сравнению с исходными данными существенных изменений лабораторных параметров крови. Пермиксон не влиял на либидо, половую потенцию и не вызывал гинекомастии. Приведенные данные являются основанием для расширения показаний к применению препарата у лиц молодого возраста и у больных, страдающих хроническим простатитом.

Клинически важны исследования по лечению хронического простатита (ХП) ЭППП в сочетании с антибактериальными препаратами. Так, V. Magri и соавт. наблюдали в течение 6 недель 137 больных, которым для лечения ХП был назначен ципрофлоксацин, альфузозин и ЭППП. Ремиссию заболевания наблюдали у 94% больных, стойкий эффект сохранялся в течение 30 месяцев наблюдения.

В отдельном исследовании K. Stamatou и N. Pierris разделили 56 больных ХП на 2 группы. Первая в течение 15 дней получала прулифлоксацин в дозе 600 мг, больные второй группы в течение 8 недель дополнительно принимали ЭППП. У больных, получавших ЭППП, по сравнению с пациентами первой группы, наблюдали полное исчезновение болевого синдрома, СНМП и статистически недостоверную эрадикацию всех возбудителей.

G. Busetto с соавт. провели исследование на 210 больных с бактериальным простатитом, половина которых принимала только прулифлоксацин в дозе 600 мг в течение 21 дня, а другой группе пациентов дополнительно был назначен ЭППП в дозе 320 мг/сут., *Lactobacillus Sporogenes* (200 мг) и арбутин (100 мг). Оказалось, что через два месяца наблюдения у больных первой группы биологический рецидив заболевания составил 27,6%, а второй – 7,8%. У больных второй группы, согласно опроснику NIH-CPSI, через 6 месяцев после окончания терапии была меньшая выраженность СНМП. Этот показатель в первой группе был 13,25, а второй – лишь 3,67 балла. Таким образом, комбинация антибактериальной терапии с ЭППП, к которым относится и Пермиксон, улучшает течение и симптоматику ХП и снижает вероятность рецидива заболевания.



Особый интерес вызывает опубликованный в 2016 г. G. Novara и соавт. систематический обзор и метаанализ всех рандомизированных клинических исследований (РКИ) применения Пермиксона при ДГПЖ и СНМП с использованием баз данных Medline, Scopus и Web of Science. Авторами выполнен поиск по термину «Serepna repens» во всех рубриках. Отбору подлежали только РКИ, в которых изучали эффективность и безопасность препарата Пермиксон при лечении СНМП/ДГПЖ. В рамках систематического поиска было выделено 12 РКИ: в 7 исследованиях сравнивали препарат Пермиксон и плацебо; в 2 исследованиях сравнивали Пермиксон и тамсулозин; в 2 исследованиях Пермиксон в комбинации с тамсулозином сравнивали, соответственно, с плацебо в комбинации с тамсулозином и с тамсулозином в виде монотерапии; еще в 1 исследовании провели сравнительную оценку препаратов Пермиксон и финастерида.

Оказалось, что в сравнении с плацебо Пермиксон значительно более эффективно сокращал частоту ночных мочеиспусканий (взвешенная разность средних значений – WMD – 0,31; $p = 0,03$) и увеличивал максимальную скорость потока мочи (Q_{max} ; WMD 3,37; $p < 0,0001$). Для препарата Пермиксон и плацебо были получены сопоставимые показатели общей частоты нежелательных явлений (отношение шансов – ОШ 1,12; $p = 0,92$) и выбывания из исследования (ОШ 1,52; $p = 0,60$).

Пермиксон продемонстрировал аналогичную эффективность в сравнении с тамсулозином, применяемым в виде монотерапии и финастеридом, применяемым в виде краткосрочной терапии, с точки зрения улучшения балла по шкале IPSS (WMD 1,15; 95% доверительный интервал – ДИ 1,11–3,40; $p = 0,32$) и показателей Q_{max} (WMD 0,16; 95% ДИ 0,60–0,28; $p = 0,48$). В сравнении с монотерапией тамсулозином комбинация Пермиксона и тамсулозина показала более высокую эффективность с точки зрения улучшения СНМП (WMD 0,31; 95% ДИ 0,13–0,48; $p < 0,01$), но не показателей Q_{max} (WMD 0,10; 95% ДИ -0,02–0,21; $p = 0,10$). Препарат Пермиксон продемонстрировал благоприятный профиль безопасности, оказав крайне ограниченное влияние на нарушение эякуляции в сравнении с тамсулозином (0,5 и 4% соответственно, $p = 0,007$) и снижение либидо и потенции в сравнении с краткосрочной терапией финастеридом (2,2 и 1,5% в сравнении с 3 и 2,8% соответственно).

Был сделан вывод, что препарат Пермиксон сокращал частоту ночных мочеиспусканий и улучшал показатели Q_{max} в сравнении с плацебо, а также не уступал по эффективности тамсулозину и краткосрочной терапии финастеридом с точки зрения улучшения СНМП. Более того, он продемонстрировал благоприятный профиль безопасности, оказав весьма ограниченное влияние на сексуальную функцию, показатели которой в значительной степени зависят от всех лекарственных препаратов, используемых для лечения СНМП/ДГПЖ. Кроме того, авторы считают, что исследования, в которых выражают сомнение об эффективности экстрактов плодов пальмы ползучей при лечении СНМП/ДГПЖ, не распространяются на препарат Пермиксон. ■

Заключение

Пермиксон является эффективным и безопасным средством патогенетической терапии ДГПЖ, воздействующим на ряд факторов развития и прогрессирования этого заболевания. Он обладает тройным действием на ПЖ: антиандрогенным, противовоспалительным и антипролиферативным. Вместе с тем мы считаем, что о патогенетическом действии препарата можно говорить лишь с позиций его длительного применения, с учетом времени, необходимого для клинической реализации эффекта ингибирования 5 α -редуктазы. При проведении коротких курсов терапии Пермиксоном на первый план, вероятно, выступает его противовоспалительное и противоотечное действие. В многочисленных исследованиях отмечено статистически достоверное воздействие препарата на симптомы и клинические проявления ДГПЖ в сравнении с плацебо и другими лекарственными средствами.

Способность влиять на патогенез ДГПЖ на нескольких уровнях определяет место препарата Пермиксон и позволяет выделить группы больных, предпочтительные для такого лечения:

1. Больные с умеренной выраженностью симптомов заболевания (IPSS < 18) и уродинамических нарушений ($Q_{max} > 10$ мл/с). Им может быть рекомендована длительная (многомесячная) терапия препаратом Пермиксон с целью предотвращения дальнейшего прогрессирования симптомов ДГПЖ, с оценкой результатов лечения через 10–12 месяцев.

2. Больные с манифестной симптоматикой (IPSS > 18) и умеренной выраженностью уродинамических нарушений ($Q_{max} > 10$ мл/с). Если через 3–6 месяцев лечения препаратом Пермиксон не наступило существенного симптоматического улучшения, необходимо рассмотреть вопрос об изменении проводимой медикаментозной терапии.

3. Больные гиперплазией ПЖ в сочетании с хроническим простатитом. Терапия препаратом Пермиксон возможна в комплексе с антибактериальными и/или противовоспалительными препаратами и физиотерапией. В этом случае Пермиксон назначают с учетом его противовоспалительного и противоотечного действия. После стихания явлений хронического простатита тактику дальнейшего лечения определяют так же, как в группах 1 и 2.

4. Больные относительно молодого возраста с сохранной половой функцией и клиническими признаками хронического простатита. Использование препарата Пермиксон в качестве элемента комбинированной медикаментозной терапии, в первую очередь совместно с $\alpha 1$ -адреноблокаторами и антибиотиками, позволяет улучшить результаты лечения.

Показано, что эффективность Пермиксона возрастает с продолжительностью лечения, которое должно быть рассчитано не менее 4–6 месяцев), а то и годы. С одной стороны, это необходимо учитывать специалистам, планирующим лечение препаратом Пермиксон, а с другой – на это надо ориентировать и пациентов при обсуждении с ними программы медикаментозной терапии ДГПЖ.

Препарат практически не имеет противопоказаний, не влияет на уровень ПСА и не затрудняет диагностику рака ПЖ. Не описано случаев его взаимодействия с другими лекарственными средствами, что расширяет возможности применения Пермиксона у лиц пожилого возраста с отягощенным соматическим статусом. ■



ДГПЖ

Доброкачественная гиперплазия
предстательной железы

**ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

77% ПАЦИЕНТОВ С ДГПЖ¹

Пермиксон

Гексановый экстракт плодов пальмы ползучей

**Уменьшает воспаление
Облегчает симптомы²**

Торговое название: Пермиксон. МНН: Пальмы ползучей плодов экстракт. **Показания:** для лечения умеренных нарушений мочеиспускания, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Способ применения: внутрь по 1 капсуле, 2 раза в день во время еды.

Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата; возраст до 18 лет.
Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению (РУ П N012687/02).



Pierre Fabre

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

1. Nickel JC, Roehrborn CG, O'Leary P *et al*. The relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: examination of baseline data from the REDUCE trial. *Eur Urol* 2008; 54 (6): 1379-84. 2. Latil A *et al*. Effects of hexanic extract of *Serenoa Repens* (Permixon® 160 mg) on inflammation biomarkers in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 2015; 75 (16): 1857-67.

Резолюция по итогам совета экспертов по проблемам дифференцированного подхода к терапии СНМП.

Москва, 7 февраля 2020 г.

Эксперты в урологии обсудили актуальные проблемы диагностики и консервативного лечения мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) и гиперактивным мочевым пузырем (ГМП) на основании данных проведенных международных исследований и собственного клинического опыта.

Цель совета экспертов (СЭ) – актуализировать важность выявления пациентов с симптомами нижних мочевыводящих путей (СНМП), на основании чего можно выбрать оптимальную схему терапии, что окажет влияние не только на выраженность данных симптомов, но и на основные показатели качества жизни.

В условиях персонализированного подхода в медицине для достижения хорошего клинического результата необходимо учитывать все многообразие симптомов.

Резолюция:

1. Эпидемиологические исследования подтверждают высокую распространенность сочетания симптомов опорожнения и наполнения у мужчин, что может потребовать дополнительного назначения к альфа1-бета-блокаторам селективных антагонистов мускариновых рецепторов и агонистов β 3-адренорецепторов.

2. У пациентов с изолированными обструктивными симптомами (затрудненное начало мочеиспускания, прерывистое мочеиспускание, слабая струя мочи, разбрызгивание струи мочи, необходимость в натуживании при мочеиспускании, капельное выделение мочи в конце мочеиспускания) рекомендовано назначение уроселективных альфа1-адреноблокаторов. Для снижения числа побочных явлений следует отдавать предпочтение таблеткам с контролируемым высвобождением препарата.

3. При наличии у пациента смешанных симптомов с преобладанием urgency и/или urgency недержания мочи рекомендуется назначать комбинированную терапию альфа1-адреноблокаторами и селективными антагонистами мускариновых рецепторов.

4. При наличии у пациента смешанных симптомов с преобладанием поллаки-

урии и/или ноктурии рекомендуется назначать комбинированную терапию альфа1-адреноблокаторами и агонистами β 3-адренорецепторов.

Пациентам с СНМП и преобладанием симптомов наполнения при неэффективности монотерапии рекомендовано назначение комбинированной терапии селективными антагонистами мускариновых рецепторов и агонистами β 3-адренорецепторов.

По результатам работы совета экспертов предложен и может применяться в клинической практике следующий алгоритм (Приложение 1).

Участники заседания:



Аполихин Олег Иванович,

д.м.н., профессор, директор НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по репродуктивному здоровью, г. Москва



Перепанова Тамара Сергеевна,

д.м.н., профессор, руководитель группы инфекционно-воспалительных заболеваний и клинической фармакологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва



Ромих Виктория Валерьевна,

руководитель отдела нейроурологии и уродинамики НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва



Касян Геворг Рудикович,

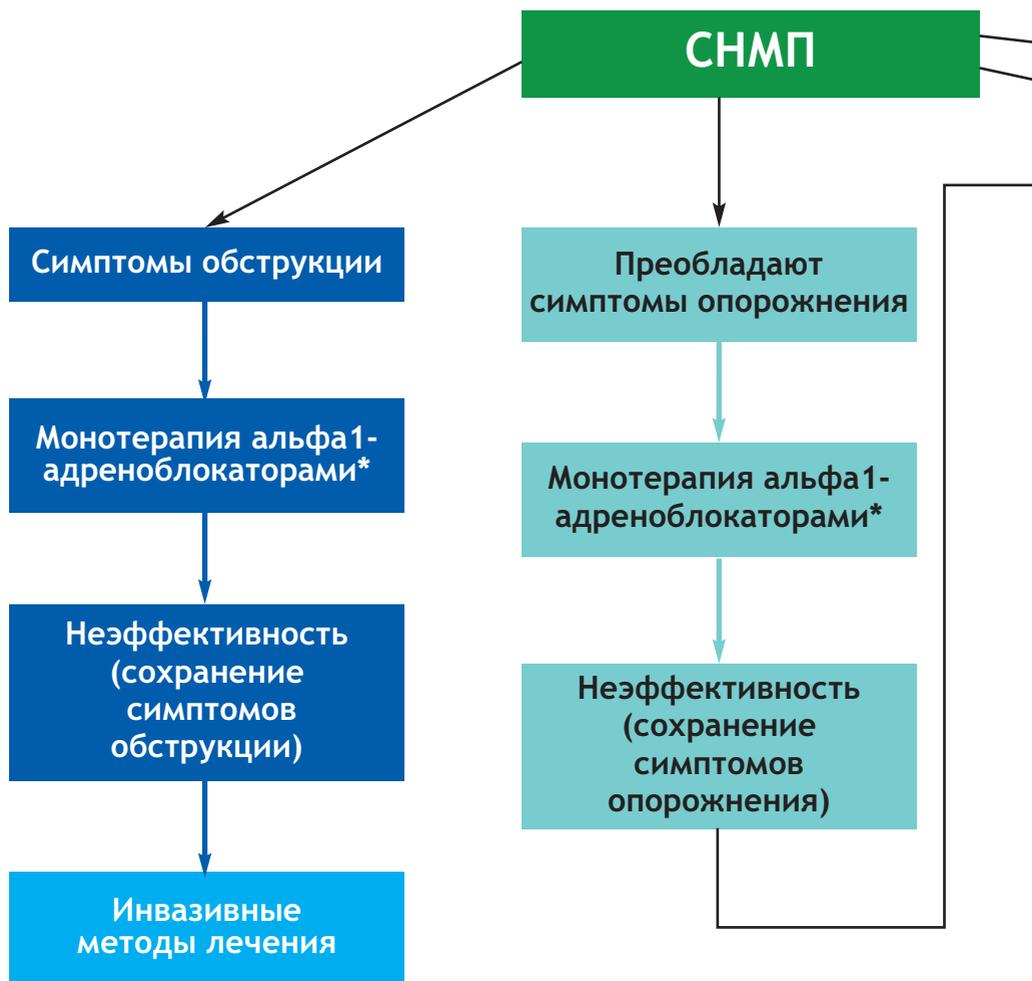
д.м.н., профессор кафедры урологии МГМСУ А.И. Евдокимова, г. Москва



Акилов Фархад Атауллаевич,

д.м.н., профессор, председатель Ассоциации урологов Узбекистана, заведующий кафедрой урологии ТМА, Узбекистан ■

Алгоритм медикаментозной



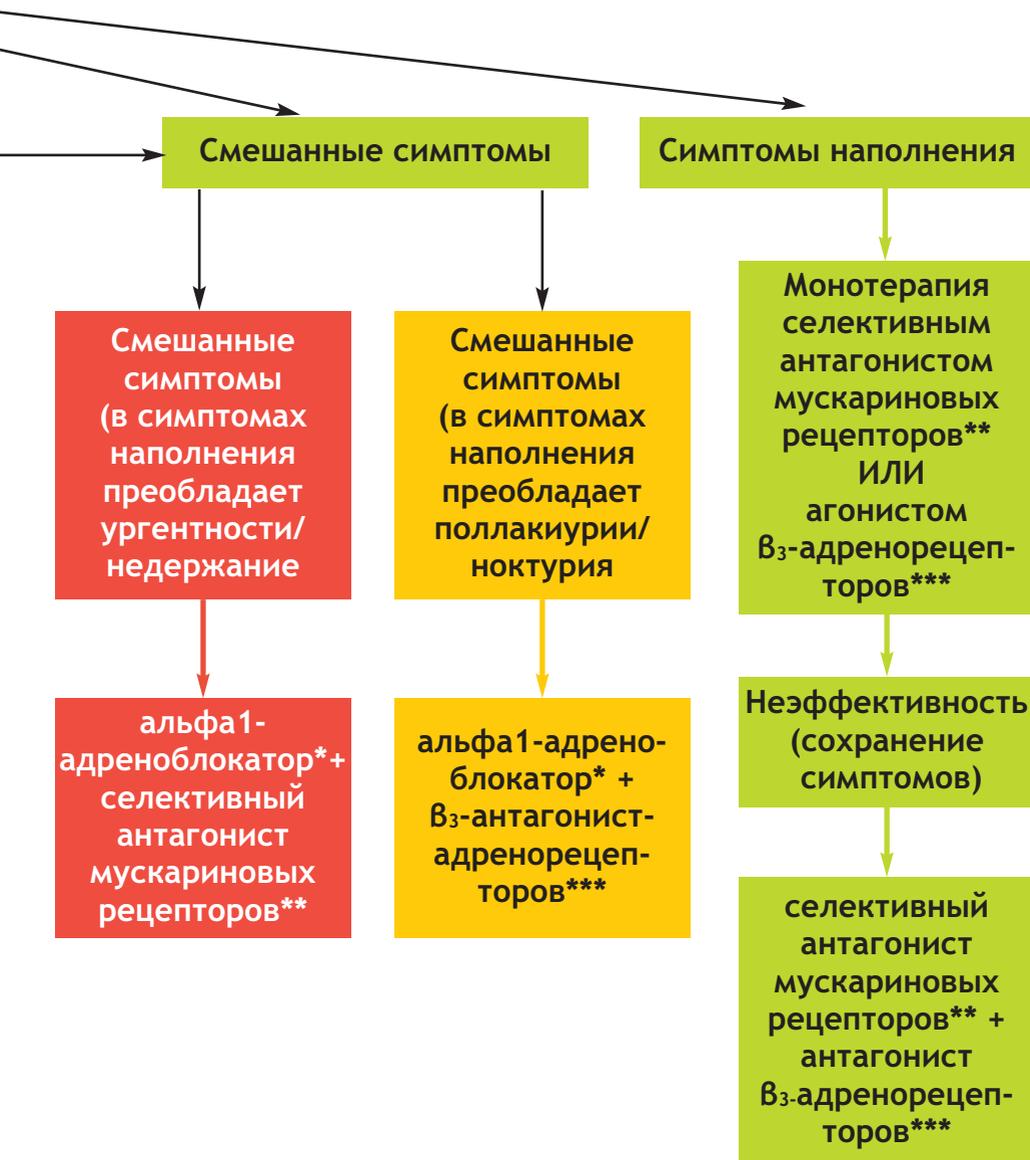
*Следует отдавать предпочтение альфа1-адреноблокаторам и лекарственной форме таблетки с контролируемым высвобождением.

** С осторожностью при объеме остаточной мочи более 150 мл.

***Мирабегрон.

БАРИ должны назначаться с учетом размера предстательной железы, при наличии факторов риска прогрессии заболевания, возможности длительной терапии и с учетом нежелательных явлений, которые могут быть при приеме данной группы препаратов.

терапии СНМП





Усупбаев Акылбек Чолпонкулович,
д.м.н., профессор, главный уролог МЗ КР, президент Ассоциации урологов и андрологов КГМА, Кыргызстан



Думбрэвяну Иван Васильевич,
д.м.н., председатель Общества андрологов и сексопатологов РМ, доцент кафедры урологии и нефрологии КГМУ, Молдова



Грабский Артур Мкртычевич,
к.м.н., доцент, заведующий урологическим отделением МЦ «Измирлян», советник Министра здравоохранения РА по урологии, Армения



Исмаилов Ильгар Камал оглы,
к.м.н., главный уролог г. Баку, заведующий отделением урологии Клинической Больницы № 3, Азербайджан



Шалекенов Булат Уахитович,
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой КазНУ им. Аль-Фараби, председатель Ассоциации «Мужское Здоровье», Казахстан



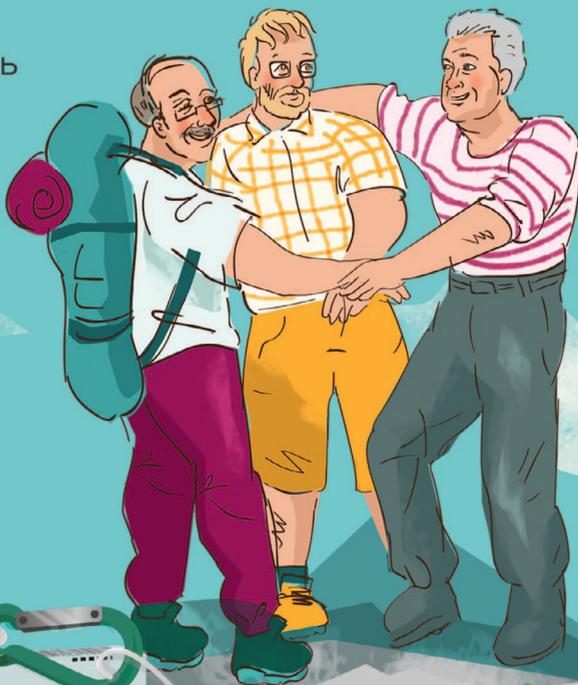
Алчинбаев Мырзакарим Каримович,
главный уролог Республики Казахстан, академик, д.м.н., профессор, член-корр НАН РК, Лауреат Государственной премии Республики Казахстан



Кондрахин Андрей Петрович,
к.м.н., клинический фармаколог, г. Москва

ПРЕПАРАТЫ АСТЕЛЛАС

позволяют подобрать
оптимальную схему
терапии каждому
пациенту с СНМП¹



Ургентность



Недержание^{2,4*}

ЛС-000687
от 05.07.2010



Везикар
солифенацин

Для приема внутрь

5МГ 10 таблеток
длительного действия



astellas

Омник Окас

30 таблеток с контролируемым высвобождением,
покрытых оболочкой
тамсулозин 0,4 мг

для приема внутрь

ЛС-000849
от 24.02.2011



Бетмига 50 мг

таблетки пролонгированного действия,
покрытые пленочной оболочкой
мирабегрон

30 таблеток пролонгированного действия
покрытых пленочной оболочкой



Обструкция^{1,4*}



Ноктурия



Поллакиурия^{3,4*}

* Преимущественное действие препарата. По данным клинических исследований, в которых препарат продемонстрировал активность в отношении указанных симптомов
1. Адаптировано <https://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/> (дата обращения: 17.09.2019); 2. Haab F et al, European Urology 47 (2005) 376–384
3. Tubaro et al, Ther. Adv Urol 2017, Vol. 9(6) 137-154; 4. Касян Г.Р., Кривобородов Г.Г., Гаджиева З.К. Резолюция по итогам экспертного совета по проблемам дифференцированного подхода к терапии СНМП. Урология, 2019, №4, стр. 6-8

АО «Астеллас Фарма» 109147, Россия, г.Москва, ул. Марксистская, д.16, +7(495)737 07 56
Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению
URO_2019_0034_RU_Окт_2019_Опр

 **astellas**

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

SARS-CoV-2 – взгляд андролога



Р.И. Овчинников

К.м.н., уролог, андролог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ (г. Москва)

В программе «Час с ведущим урологом» к.м.н., уролог, андролог Руслан Игоревич Овчинников представил доклад о связи нового коронавируса с мужской репродуктивной функцией, подготовленный сотрудниками ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ.

Свое выступление Руслан Игоревич начал, признав, что пандемия нового тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2, – величайший кризис в области здравоохранения, политики, экономики и в социальной сфере третьего тысячелетия. Мужчины болеют им в полтора раза чаще женщин, но в тоже время 95% из них переносят инфекцию в легкой форме. Считается, что решение большинства проблем, связанных с мужской репродуктивной системой, может быть отложено в сложившейся ситуации. Но что мы знаем об андрологических последствиях SARS-CoV-2, и чего нам ожидать?

На сегодня существует целый ряд андрологических вопросов, связанных с SARS-CoV-2, которые требуют научного ответа:

- Почему мужчины более восприимчивы к вирусу, чем женщины?
- Проходит ли вирус гемато-тестикулярный барьер, и находится ли он в семенной жидкости?
- Есть ли влияние SARS-CoV-2 на выработку андрогенов?
- Заражает ли SARS-CoV-2 яичко, и если да, то с какими последствиями?
- Каково влияние вируса и связанных с ним проблем (бессимптомная инфекция, изоляция, карантин) на сексуальную функцию, сексуальное поведение и репродукцию в целом?

Плановые медицинские вмешательства, включая определенные андрологи-

ческие процедуры, в настоящее время приостановлены по всему миру. Однако существуют вмешательства, которые откладывать нельзя, например криоконсервация спермы до лечения рака. Все эти аспекты требуют дополнительных исследований. В России, согласно поручению президента (Пр-891, п. 2б, опубл. 1.06.2020) возобновлена плановая работа федеральных и региональных медицинских организаций по оказанию первичной медико-санитарной и специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи населению.

Сейчас, несмотря на то, что пандемия бушует уже несколько месяцев, доступны лишь единицы исследований на тему взаимосвязи нового коронавируса с мужским бесплодием. Данные меняются каждый день, и многое из доступного сегодня завтра может быть оспорено. Таким образом, хотя экспрессия яичка ACE2 может указывать на возможное проникновение вируса в яички, литература, касающаяся SARS-CoV-2, не является последовательной и согласованной. К примеру, китайские исследователи столкнулись с наличием SARS-CoV-2 в эпителиальных клетках яичка и клетках Лейдига [1]. В то же время другая группа врачей столкнулась с прямой инфекцией в других органах, но не в яичках [2].

В еще одном недавнем исследовании были собраны 12 образцов спермы от выживших пациентов с COVID-19 и биопсия яичка от умершего пациента с ним же. В образцах спермы и при биопсии яичка в тканях не было обнаружено РНК 2019-nCov. Эти результаты могут указывать на то, что вирус не сумеет напрямую заразить яички или половые пути мужчины даже в острой фазе [3].

Также было проведено когортное исследование после подписания пациентами ИДС с одобрения комитета по этике Городской больницы Шанцю (Китай). В период с 26 января по 16 февраля 2020 г. в городской больнице Шанцю авторы отобрали всех мужчин старше 15 лет с подтвержденным диагнозом COVID-19. Всех зарегистрированных пациентов попросили предоставить образец спермы для тестирования на SARS-CoV-2. Среди 50 идентифицированных пациентов 12 не смогли предоставить образец спермы из-за эректильной дисфункции (находились в коме или уже умерли к моменту сбора эякулята). В общей сложности 38 больных были включены в исследование для тестирования спермы. Тестирование эякулята было выполнено методом ПЦР в реальном времени [4]. Из 38 участников, которые предоставили образцы спермы, 23 (60,5%) достигли клинического выздоровления, а 15 (39,5%) находились на острой стадии инфекции. ■

Результаты тестирования спермы показали, что 6 пациентов (15,8%) имели положительные результаты по SARS-CoV-2, в том числе 4 из 15 пациентов (26,7%), которые находились в острой стадии инфекции, и 2 из 23 пациентов (8,7%), у которых было полное выздоровление. При этом не было никакой существенной разницы в группах отрицательного и положительного теста спермы на SARS-CoV-2 по возрасту, истории и культуре урогенитального заболевания, дням с начала заболевания и дням после госпитализации. Вследствие этого авторы сделали вывод, что SARS-CoV-2 может присутствовать в сперме пациентов с COVID-19 и остается в сперме переболевших пациентов.

Поскольку влияние COVID-19 на гамету, эмбрионы и ранние сроки беременности неизвестно, решением специалистов в области репродукции во всем мире стала приостановка проведения процедур ВРТ на период пандемии (ESHRE (Европа) – 23 апреля, ASRM (США) – 17 марта, РАРЧ (Россия) – 2 апреля). Выделяется ряд основных принятых положений:

- Термометрия всех пациентов. Разделение потоков. Минимизация персонала в клиниках ЭКО.
- Проведение консультаций онлайн и по телефону.
- Минимизация времени приема и времени ожидания.
- Отказ от начала циклов ЭКО, ИИ, крио, если ситуация не признана ургентной (онкология, хирургическое лечение с удалением репродуктивных органов).
- Старший репродуктивный возраст и снижение овариального резерва не являются показаниями к продолжению лечения методами ВРТ.
- Настоятельно рекомендована отмена переноса эмбрионов во всех начатых циклах, в том числе крио.
- Вопрос с начатыми циклами стимуляции овуляции решать рекомендовано в индивидуальном порядке.
- Предписывается обязательное консультирование пациентов о неизвестных науке рисках передачи COVID-19 эмбрионам и гаметам.

Таким образом, можно однозначно утверждать, что длительное прекращение оказания медицинской помощи пациентам с мужским бесплодием из-за пандемии будет иметь пагубные последствия. На сегодня разрешена только криоконсервация спермы у мужчин с онкологическими заболеваниями.

Опубликованное в мае исследование предлагает внести ряд изменений в существующие рекомендации и разрешить криоконсервацию также:

- пациентам с бесплодием, проходящим медицинское или хирургическое лечение для улучшения количества и качества спермы;
- мужчинам репродуктивного возраста, страдающим воспалительными заболеваниями, которые находятся в стадии ремиссии;
- мужчинам репродуктивного возраста с системными аутоиммунными заболеваниями, которые собираются начать лечение гонадотоксическими препаратами [5].

Руслан Игоревич напомнил, что «окно рождаемости» при лечении мужчин с бесплодием может быть временным. Откладывание диагностики и лечения у таких пациентов может поставить под угрозу перспективы биологического родительства. Необходимо продолжать предоставлять андрологические услуги в продуманном порядке и в безопасных условиях, однако в большинстве стран услуги по лечению бесплодия в настоящее время приостановлены и считаются низкоприоритетными.

На первое место при этом следует поставить мужчин с онкологическими заболеваниями, поскольку до 30% выживших пациентов теряют потенциал фертильности после противоопухолевой терапии. Химиотерапия, лучевая терапия и радикальные хирургические процедуры могут необратимо нарушить сперматогенез и/или эякуляцию. Само заболевание также может напрямую влиять на фертильность (например, рак яичка). В настоящее время единственным надежным методом сохранения фертильности у мужчин репродуктивного возраста с онкозаболеваниями является криоконсервация сперматозоидов. Сперма при этом должна быть сохранена до начала гонадотоксической терапии. Расходы, связанные с криоконсервацией сперматозоидов, относительно невелики, и большинство пациентов бывают удовлетворены принятием этого решения [6].

Также следует рассматривать случаи варикоцеле и сопутствующей азооспермии у пациентов с мужским бесплодием. Сперматогонии, сперматоциты и ранние сперматиды уязвимы к тепловому и оксидативному стрессу, связанному с варикоцеле. Варикоцелеэктомия может предприниматься как попытка улучшить сперматогенез у мужчин с необструктивной азооспермией (НОА) и варикоцеле [7]. В систематическом обзоре, включающем 468 пациентов с НОА и варикоцеле, у 44% пролеченных пациентов после операции были жизнеспособные сперматозоиды в эякуляте, пригодные для ИКСИ или криоконсервации [8]. Эти пациенты, однако, должны подвергаться мониторингу в связи с риском рецидива азооспермии [9]. ■

Еще один случай, требующий рассмотрения, – позднее отцовство. Не секрет, что мужчины пожилого отцовского возраста (например, старше 50 лет) иногда используют банки спермы для планирования репродукции с медицинской точки зрения [10]. Важно отметить, что пожилой возраст является фактором риска осложнений SARS-CoV-2, а тяжелую форму вируса можно лечить неспецифическими противовирусными препаратами с возможными гонадотоксическими эффектами [11]. Закономерно, что пациенты, планирующие детей в позднем возрасте, обеспокоены приобретением инфекции SARS-CoV-2.

Одна из главных проблем репродукции – повреждение ДНК сперматозоидов. Факторами риска для него являются поздний отцовский возраст, варикоцеле, инфекции половых путей, травма спинного мозга, лихорадки и гонадотоксины [12,13].

Как известно, с возрастом у женщин снижается овариальный резерв и целостность ооцитов. У мужчин существует способность поддерживать определенный уровень фертильности в течение всей жизни, однако эта функция снижается, хоть и очень постепенно. С возрастом могут наблюдаться:

- снижение половых гормонов;
- ухудшение сексуальной функции;
- ухудшение показателей сперматогенеза;
- снижение фертильности;
- неблагоприятные исходы беременности;
- мутации спермы De Novo (растут на 4% в год);
- хромосомные анеуплоидии;
- врожденные дефекты и заболевания потомства [14].

С возрастом происходит сокращение объема спермы, ухудшение подвижности и морфологии сперматозоидов. Концентрация сперматозоидов достоверно не меняется, однако уменьшается их общее количество. Причинами этого выступают в первую очередь накопленные сопутствующие заболевания, такие как сосудистая недостаточность, диабет, артериальная гипертензия, хронические инфекции, ожирение, гормональная недостаточность и гонадотоксины. Также с возрастом увеличивается количество сперматозоидов с большими ядерными вакуолями (более 50% объема ядра), значительно возрастает степень фрагментации ДНК. Таким образом, на репродуктивные способности пары влияет возраст не только матери, но и отца [15].



Причиной многих из этих изменений является оксидативный стресс – широко распространенное патологическое состояние, признаки которого можно обнаружить у 30–80% мужчин с бесплодием. К активным формам кислорода (АФК), вызывающим его, относят ионы кислорода, пероксиды и свободные радикалы. Их источниками могут служить сперматозоиды и лейкоциты спермы. Источниками оксидативного стресса могут являться вредные факторы окружающей среды и образа жизни.

Мембраны сперматозоидов содержат большое количество полиненасыщенных жирных кислот. АФК повреждают мембрану, и вследствие этого снижается подвижность сперматозоида. Сперматозоиды почти не имеют собственной антиоксидантной системы в цитоплазме. Как следствие, ДНК сперматозоидов беззащитна перед прямым воздействием АФК.

В число стратегий по оптимизации фертильности сегодня входят устранение варикоцеле, нормализация образа жизни, антиоксидантная терапия, новые достижения ВРТ (ИМСИ) и сокращение количества внеклеточной ДНК [14].

В клинических рекомендациях Европейской ассоциации урологов (EAU) подчеркивается, что пероральный прием антиоксидантов улучшает результаты ВРТ. Его влияние на естественное зачатие при этом требует дальнейшего изучения. В одном из последних кокрейновских обзоров показано, что употребление в пищу антиоксидантов и микроэлементов способствует повышению шансов на зачатие для субфертильных пар. Указывается на отсутствие увеличения риска репродуктивных потерь. Отмечается, что необходимы дальнейшие большие и хорошо спланированные плацебо-контролируемые сравнительные исследования [16].

Среди антиоксидантов, применяемых на практике в России, Руслан Игоревич выделил препарат Мираксант. Это современное средство для лечения мужского бесплодия, которое улучшает параметры эякулята, содержит мощный природный антиоксидант, облегчает проникновение сперматозоидов в яйцеклетку и обладает клинически доказанной эффективностью. В его состав входят астаксантин из *Haematococcus pluvialis*, мака перуанская, L-карнитин и цинка цитрат. Препарат может быть рекомендован при снижении подвижности и оплодотворяющей способности сперматозоидов при идиопатическом мужском бесплодии, после оперативного лечения варикоцеле для ускорения восстановления сперматогенеза, а также при подготовке к применению репродуктивных технологий ■

в терапии бесплодия [17]. В отечественном исследовании при участии 86 мужчин с идиопатическим бесплодием было показано улучшение динамики общей подвижности, жизнеспособности и средней концентрации сперматозоидов в эякуляте.

Еще один важный вопрос – воздействие нового коронавируса на уровень тестостерона. Известно, что концентрация тестостерона в плазме снижается с возрастом и сопутствующими заболеваниями, такими как ожирение, диабет и обструктивное апноэ сна [18]. В свою очередь, SARS-CoV-2 инфицирует альвеолярные эпителиальные клетки легких, используя в качестве входа рецептор ACE2, содержащийся в клетках Лейдига, что подразумевает возможное участие яичка и тестостерона в патогенезе COVID-19 [19, 20]. На сегодня точно неизвестна взаимосвязь между низким уровнем тестостерона и коронавирусом. К примеру, провоспалительные цитокины играют центральную роль в прогрессировании инфекции COVID-19. Гипогонадизм связан с повышением провоспалительных цитокинов. Снижение активности цитокинов и/или их рецепторов (антицитокиновая терапия) может быть полезным для лечения. Тестостерон может подавлять воспаление, и лечение тестостероном снижает IL-1 β , IL-6 и TNF- α [21]. Тестостерон может играть роль в каскаде событий, приводящих к прогрессированию инфекции COVID-19, вследствие цитокинового шторма. Подавление экспрессии воспалительными цитокинами может увеличивать смертность от COVID-19.

Существуют и данные, свидетельствующие о том, что высокий уровень тестостерона усугубляет течение COVID-19. Так называемая тестостероновая теория развития коронавируса опирается на активацию андрогенных рецепторов транскрипции трансмембранной протеазы серина 2 (TMPRSS2), которая может расщеплять ACE2 для усиленного проникновения вируса [22]. Модуляция экспрессии TMPRSS2 тестостероном способствует преобладанию у мужчин инфекции COVID-19 [23]. TMPRSS2 экспрессируется также на легочном уровне, и использование ее ингибиторов для лечения рака предстательной железы представляет собой привлекательную цель для лечения COVID-19 [24, 25].

Для подтверждения этой гипотезы по-прежнему нужны дальнейшие исследования. Требуется оценка терапевтического и профилактического потенциала лекарств, которые нацелены на андрогенную активность, таких как ингибиторы андрогенных рецепторов, ингибиторы стероидогенеза и ингибиторы 5-альфа-редуктазы [26]. Выяснение роли тестостерона в борьбе с инфекцией COVID 19 остается насущной необходимостью.



В свежем итальянском исследовании пациенты с раком простаты, получавшие андроген-депривационную терапию (ADT), имели значительно более низкий риск инфицирования SARS-CoV-2 по сравнению с пациентами, которые ее не получали (ОР 4,05; 95% ДИ 1,55–10,59). Разница была обнаружена при сравнении пациентов с раком простаты, получавших ADT, и пациентов с любым другим типом рака (ОР 5,17; 95% ДИ 2,02–13,40). В целом у больных онкологическими заболеваниями риск инфицирования SARS-CoV-2 выше. Однако пациенты с раком простаты, получающие ADT, по-видимому, частично защищены от него [27].

Сегодня многие андрологи по всему миру обеспокоены последствиями инфекции SARS-CoV-2 для своих пациентов. Профессиональные сообщества и издания не остаются в стороне. В частности, журнал *Andrology* приглашает авторов публиковать статьи по клиническим и фундаментальным исследованиям, а также мнения по этой очень актуальной теме. Также итальянский многомерный исследовательский PROTEGGIMI – «Защити меня», инициированный A. Salonia, рассматривает SARS-CoV-2, уровни тестостерона и уязвимость мужчин. В нем выделяется ряд задач:

1. Разработать международный европейский реестр данных, предоставляющий информацию о демографических, эпидемиологических и патологических / функциональных результатах лабораторно подтвержденного SARS-CoV-2 у мужчин, а также о здоровых контрольных группах того же этнического происхождения и возраста.

2. Оценить гормональную среду у пациентов в зависимости от возраста, этнической принадлежности, сопутствующих заболеваний, ИМТ, симптомов, терапевтических подходов и результатов, а также в сопоставимых по возрасту здоровых контролях.

3. Изучить геномный профиль мужчин с подтвержденным SARS-CoV-2.

4. Разработать системы культивирования *in vitro* для изучения воздействия тестостерона на различные ткани, включая человеческий ACE2 в яичке, репродуктивном тракте, эпителиальных и эндотелиальных клетках легких.

5. Разработать модель на животных, которая может повторять различия в показателях общих результатов в зависимости от пола.

6. Исследовать изменения качества спермы, связанные с инфекцией SARS-CoV-2, как биологический маркер общего мужского здоровья и мужского репродуктивного потенциала. ■

Со своей стороны Центр им. академика В. И. Кулакова, располагающий 25 лабораториями, продолжает исследование вопроса взаимосвязи между COVID-19 и мужской репродуктивной функцией на российской почве. ■

Источники:

1. Zhao JM et al. *Zhonghua*. 2003; 17: 217–221
2. Ding Y et al. *J Pathology*. 2003; 622–630
3. Song C et al. *MedRxiv*, 2020
4. Diangeng Li et al. *JAMA Netw Open* 2020 May; 3 (5)
5. Esteves S et al. *Andrology*. 2020; 00 1–9
6. Xu R et al. *Andrology*. 2019; 7: 449–453
7. Agarwal A, Hamada A, Esteves S. *Nat Rev Urol*. 2012; 9: 678–690
8. Esteves S et al. *Asian J Androl*. 2016; 18: 246–253
9. Pasqualotto FF et al. *Fertil Steril*. 2006; 85: 635–639
10. Jennings MO et al. *Fertil Steril*. 2017; 107: 324–328
11. Drobnis EZ, Nangia AK. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 1034: 163–178
12. Zini A et al. *Andrology*. 2014; 2: 322–5
13. Moscovtsev SI et al. *Reprod Biomed online* 2010. 20: 759–63
14. Belloc S et al. *Maturitas*. 2014; 78: 22–9
15. Oliveira JB et al. *JBRA Assist Reprod*. 2014; 18 (2): 34–41
16. Showell MC et al. *Cochrane database of Syst Rev*. 2014; 12
17. Ефремов Е. А. и соавт. *Эксперт и клин урология*. 2018; 1: 1–6
18. Bhasin S et al. *J Clin Endocrin Metab*. 2018; 103: 1715–1744
19. Douglas GC et al. *Endocrinol*. 2004; 145: 4703–4711;
20. Pozzilli P, Lenzj A. *Metabolism*. 2020; 108
21. Mohamad NV et al. *Aging Male*. 2019; 22: 129–140
22. Heurich A et al. *J Virol*. 2014; 88: 1293–13
23. Stopsack KH et al. *Cancer Discov*, 2020
24. Lukassen S et al. *EMBO J*, 2020
25. Hoffmann M et al. *Cell*, 2020
26. Wambier CG, Goren A. *J Am Acad Dermatol*, 2020
27. Montopoli M et al. *Annals of Oncol*, 2020

Материал подготовила Шадеркина В.А.
Видео можно посмотреть на Uro.TV.



КАКОЕ ЭТО СЧАСТЬЕ –
БЫТЬ ОТЦОМ!

МИРАКСАНТ® – современный комплекс с уникальным составом необходимых натуральных компонентов, курсовой прием которого, эффективно и безопасно помогает решить проблему мужского (идиопатического) бесплодия.

✓ ЕДИНСТВЕННЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ, СОДЕРЖАЩИЙ В СВОЕМ СОСТАВЕ ИСТОЧНИК АСТАКСАНТИНА - САМОГО МОЩНОГО ПРИРОДНОГО АНТИОКСИДАНТА!

На фоне приема «МИРАКСАНТА», к третьему месяцу лечения происходит:

- увеличение подвижности сперматозоидов на 22,8%
- увеличение жизнеспособности сперматозоидов на 11,9%
- увеличение средней концентрации сперматозоидов на 9,7%
- положительная динамика к улучшению морфологии сперматозоидов

В ходе лечения, у пациентов не было зарегистрировано каких-либо нежелательных или побочных эффектов.

«Результаты проведённого исследования, позволяют рекомендовать биологически активный комплекс «МИРАКСАНТ»® в комплексной терапии пациентов с идиопатическим бесплодием, особенно с олигоастенозооспермией»

Ефремов Е.А., Коршунов М.Н., Золотухин О.В., Мадькин Ю.Ю., Красняк С.С.
Экспериментальная и клиническая урология. 2018. №1. Опыт применения комплексного препарата «МИРАКСАНТ» у мужчин с идиопатическим бесплодием в условиях реальной клинической практики.

SHPHARMA
source of healing

Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.001614.04.19 от 24.04.2019

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Ноктурия: спать нельзя вставать



Ю.Л. Демидко
Д.м.н., профессор клиники урологии им. Фронштейна Первого
Московского государственного медицинского университета
им. И.М. Сеченова (г. Москва)

*На канале Uro.TV д.м.н., профессор клиники урологии им. Фронштейна
Первого Московского государственного медицинского университета
им. И.М. Сеченова, врач-уролог высшей квалификационной категории*

*Юрий Леонидович Демидко рассказал о ноктурии и вариантах ее
сочетания с другой патологией.*

Как напомнил Юрий Леонидович, ноктурия – это необходимость просыпаться ночью один и более раз с целью мочеиспускания, при этом сон предшествует каждому мочеиспусканию и следует за ним [1].

Здоровый человек, как правило, мочится 4–7 раз в сутки. Объем мочеиспускания при этом колеблется от 200 до 300 мл. Ночью он либо совсем не просыпается, чтобы помочиться, либо мочится один раз [2].

Помимо ноктурии, выделяется ряд других состояний:

- учащение позывов с выделением небольшого количества мочи – поллакиурия;
- увеличение диуреза – полиурия;
- учащение позывов к мочеиспусканию в ночное время – никтурия.

Ноктурия отличается от других симптомов нижних мочевых путей (СНМП). Ее причины могут быть вовсе не связаны с нижними мочевыми путями, а повышение продукции мочи ночью – частая причина ноктурии [3,4].

Как у мужчин, так и у женщин частота ночных вставаний с возрастом повышается [5]. Юрий Леонидович привел результаты собственного исследования с участием 115 мужчин и 15 женщин, которые показали сопоставимый уровень распространенности. К негативным последствиям ноктурии относятся снижение качества жизни пациента, нарушение структуры сна (повышение АД, нарушение объема глюкозы, рост смертности), а также увеличение частоты падений ночью и связанных с ними переломов [6].

Согласно собственным данным, которые привел доктор, по мере увеличения числа эпизодов посещения туалета ночью качество жизни пациентов снижается.

Причины ноктурии можно подразделить на несколько категорий [3]:

- ночная полиурия (сердечная недостаточность, нарушение секреции АДГ, ночное апноэ);
- снижение емкости мочевого пузыря (инфравезикальная обструкция, гиперактивность детрузора, интерстициальный цистит);
- глобальная полиурия (сахарный и несахарный диабет, полидипсия).



Знание круга основных причин помогает установить направления поиска у конкретных пациентов. Диагностика ноктурии, помимо рассмотрения жалоб и сбора анамнеза, а также лабораторных исследований, опирается на применение дневника мочеиспусканий и опросника по качеству жизни при ноктурии (N-QoL).

Анализируя дневник мочеиспусканий, важно уточнить состояние и выраженность симптомов во время заполнения дневника [7], сравнить максимальный объем и ночной объем мочи (индекс ноктурии) [8], оценить частоту и объем мочеиспускания для исключения гиперактивности мочевого пузыря. Также необходимо сопоставить данные дневника мочеиспусканий с объемом остаточной мочи (инфравезикальная обструкция, снижение функции детрузора) [4].

В клинической практике можно использовать следующие показатели дневника мочеиспусканий:

- NUV, мл – объем мочи, выделенный с момента отхода ко сну до момента подъема, включая первое утреннее мочеиспускание;
- MVV, мл – максимальный объем мочи, выделенный за сутки;
- V₂₄, мл – объем мочи, выделенный за сутки;
- ANV – число ночных мочеиспусканий;
- Ni – индекс ноктурии – NUV/MVV ($Ni > 1$ – ноктурия);
- NPi – индекс ночной полиурии – NUV/V_{24} ($NPi > 0,33$ – ночная полиурия);
- PNV – ожидаемое число ночных мочеиспусканий ($Ni - 1$).
- NBCi – индекс ночной емкости мочевого пузыря – $ANV - PNV$ ($NBCi > 0$).

Как подчеркнул Юрий Леонидович, крайне большую роль в появлении ноктурии играет снижение емкости мочевого пузыря, выявляемое по данным дневника мочеиспусканий. Исследование жалоб и анамнеза производится с применением специализированных опросников. Клиническое обследование включает в себя исследования простаты и органов таза, определение наличия остаточной мочи и рассмотрение дневника мочеиспусканий. У мужчин также определяется уровень ПСА.

К рекомендациям для лечения пациентов с ноктурией и СНМП можно отнести тренировку мочевого пузыря и мышц малого таза. В список назначений входят альфа-блокаторы, М-холиноблокаторы, мирабегрон, ботулинический токсин, нейромодуляция, оперативное лечение и коррекция пролапса.

Также отмечается связь ноктурии и ночной полиурии, которую можно определить как увеличение ночного объема мочи свыше 33% от суточного объема у пациентов старше 65 лет, кроме пациентов с полиурией. У пациентов в возрасте 21–35 лет отмечается порог в 20% от суточного объема мочи. Полиурия – это увеличение продукции мочи более 40 мл/кг/сут. [1]. Пациентам, у которых диагностируется только полиурия, часто помогает простое снижение дневного объема потребляемой жидкости. ■

При ноктурии предполагать заболевание почек и направлять пациента к нефрологу можно только после подробного исследования жалоб и анамнеза, а также клинического обследования. Пациентам, у которых подтверждается заболевание почек, рекомендуется ограничение приема натрия и белков, необходимы подбор и коррекция гипотензивной терапии с наблюдением у нефролога.

Также ноктурия может быть ассоциирована с нарушением сна. При подозрении на это дополнительно используется полисомнография. Отдельного внимания заслуживает патогенез ноктурии при синдроме ночного апноэ. Приступ апноэ провоцирует дыхательные усилия и повышение отрицательного торакального давления, при этом происходит снижение насыщения крови кислородом. Наблюдается растяжение рецепторов предсердия и выделение натрий-уретического пептида, а также повышение активности симпатического отдела нервной системы. Результатом этого становится ночная полиурия и снижение емкости мочевого пузыря [9]. С увеличением числа ночных мочеиспусканий нарушается дневная активность пациента и растет уровень беспокойства, а значит, страдает качество жизни в целом.

Пациентам, одновременно страдающим ноктурией и нарушениями сна, можно рекомендовать гигиену сна, снижение веса и повышение физической активности. Назначаются использование аппарата с повышением давления на выдохе и наблюдение сомнологом.

При сочетании ноктурии и сердечно-сосудистых заболеваний в дополнение к уже указанным мерам назначается исследование натрий-уретического пептида. Таким пациентам можно посоветовать снижение веса, осторожное повышение физической активности, ограничение приема натрия и ношение компрессионного белья. Назначаются гипотензивная терапия, диуретики и консультация сосудистого хирурга.

При сочетании ноктурии с гормональными изменениями, помимо стандартных исследований, определяются глюкоза плазмы и осмоляльность мочи. Таким пациентам рекомендуют гигиену сна, ограничение приема жидкости, тренировки мочевого пузыря и мышц таза. Назначается коррекция гормонального статуса, в индивидуальном порядке решается вопрос о назначении десмопрессина.

Можно заключить, что в основе успешного лечения лежит уточнение причины ноктурии. Она может встречаться как у мужчин, так и у женщин, имеет урологические и неврологические причины, причем различные причины могут присутствовать и у одного пациента. Диагностика и лечение пациентов с ноктурией основаны прежде всего на изучении анамнеза и дневника мочеиспусканий. ■

Источники:

1. Van Kerroboeck P et al. *Neurol Urodyn*, 2002
2. Голигорский С.Д. *Очерки урологической семиотики и диагностики*, 1971
3. Van Kerroboeck P et al. *Int O Clin Pract*, 2010
4. Weiss JP et al. *J Urol*, 2011
5. *BJU Int*, Aug 2005
6. Bosch, Weiss, 2010
7. Everaert K, 2018
8. Burton C, 2011
9. Вишневский Е.Л. и соавт., 2007

Материал подготовила Болдырева Ю.Г.
Видео можно посмотреть на Uro.TV.

Смотрите сны,
не отвлекаясь

ДИУНОРМ

- уникальное решение для пациентов, страдающих ноктурией
- аналогов в России нет

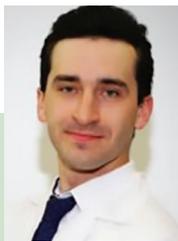


SHPHARMA
source of healing

№ свидетельства госрегистрации RU.77.99.11.003.E.004613.10.18

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Влияние тестостерона на урологическое здоровье мужчины



Ю.В. Кастрикин

Научный сотрудник отдела андрологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина и научный редактор отдела андрологии Uroweb.ru (г. Москва)

Научный сотрудник отдела андрологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина и научный редактор отдела андрологии Uroweb.ru Юрий Васильевич

Кастрикин обсудил с редакцией Дайджеста урологии негативные последствия и методы коррекции гипогонадизма у мужчин.

Юрий Васильевич напомнил, что половая конституция определяет устойчивость организма к внешним факторам риска. Андрогены при этом выполняют ключевую роль в поддержании и регулировании репродуктивной и сексуальной функции мужчины. В свою очередь, гипогонадизм выступает фактором риска сахарного диабета, метаболического синдрома, анемии, мужского бесплодия, общей и сердечно-сосудистой смертности. Также при нем наблюдается снижение минеральной плотности костной ткани, отрицательное влияние на общее состояние здоровья и качества жизни: уменьшение мышечной массы, упадок сил и мотивации, снижение либидо и подавление настроения, быстрая утомляемость. Урологам хорошо знакомы клинические признаки гипогонадизма, среди которых расстройства эрекции, нарушения эякуляции, дислипидемия, нарушения мочеиспускания, снижение мышечной силы и массы, остеопороз, депрессия, раздражительность, нервозность и др. Все они, однако, являются неспецифическими.

Из-за такого обилия возможных симптомов гипогонадизма многие мужчины не сразу обращаются за помощью к урологу. С депрессией или бессонницей они могут идти к неврологу или психотерапевту, с избыточным весом и остеопорозом – к эндокринологу, с ишемической болезнью сердца, общей слабостью и ухудшением самочувствия – к кардиологу или терапевту. Собственно, урологам и андрологам обычно жалуются на нарушения половой функции и мочеиспускания.

С возрастом у мужчин отмечается постепенное снижение уровня тестостерона [1]. В возрасте старше 45 лет у каждого второго из пяти мужчин отмечаются признаки гипогонадизма [2]. Пиковое значение общего тестостерона достигается в районе 20 лет с последующим постепенным снижением. Свободный тестостерон начинает снижаться уже с 30–35 лет со скоростью 1,2% в год, общий – с 50–55 лет на 0,4–1% в год.

К 80 годам общий тестостерон составляет около 60% от его среднего уровня в возрасте 20 лет, а уровень свободного тестостерона – 20% [3, 4]. С возрастом увеличивается и выявляемость симптомов гипогонадизма. Чаще всего жалобы в сочетании с низким уровнем тестостерона регистрируются у пациентов старше 50 лет [5]. Таким образом, для подтверждения диагноза, помимо выявления симптомов, всегда нужно производить лабораторную оценку.

Среди основных возрастных проблем здоровья мужчин в XXI в. выделяются дефицит тестостерона, эректильная дисфункция, сердечно-сосудистые заболевания, симптомы нижних мочевых путей (СНМП) и метаболический синдром [6, 7]. При этом негативное влияние гипогонадизма сказывается на всех основных параметрах здоровья: социальных, психоэмоциональных и метаболических.

Отечественное исследование распространенности эректильной дисфункции показало, что ее симптомы хотя бы в легкой степени проявляются у 49,7% мужчин в возрасте 20–45 лет [6]. Одной из ключевых причин расстройства является гипогонадизм. По результатам исследования, проведенного в НИИ урологии, снижение либидо отмечено у 184 (76,3%) пациентов с ЭД на фоне дефицита тестостерона [8]. Наиболее частым симптомом при этом является снижение либидо. Согласно результатам другого отечественного исследования, у мужчин с выраженным дефицитом тестостерона тяжесть ЭД бывает наиболее выраженной [9].

Распространенность метаболического синдрома достигает отметки 49,9% у мужчин старше 60 лет [5]. По данным НИИ урологии, чаще всего он сочетается с артериальной гипертензией, дислипидемией, ожирением и сахарным диабетом. В большинстве случаев у них имеются выраженные признаки гипогонадизма. В частности, распространенность гипогонадизма у пациентов с избыточным весом в среднем составляет 52,4%, с артериальной гипертензией – 42,2%, а с сахарным диабетом 2 типа – 50% [2]. Также отмечается высокий уровень распространенности гипогонадизма среди больных с СНМП [9]. По данным другого исследования была отмечена отрицательная корреляционная связь между уровнем свободного тестостерона и количеством баллов по Международному индексу симптомов при заболеваниях простаты [10].

Помимо этого, отмечается серьезное негативное воздействие гипогонадизма на психоэмоциональные параметры, такие как уровень настроения и активности, концентрация внимания и качество сна. На фоне восстановления гормональных показателей выраженность этих негативных проявлений снижается на 30–40% [11].

Также выше распространенность гипогонадизма у мужчин с ишемической болезнью сердца [12]. Есть данные, подтверждающие корреляционную связь между частотой поражения коронарных артерий и уровнем свободного тестостерона [13].

В некоторых случаях уровень тестостерона находится в пределах нормы, однако наблюдается относительный андрогенный дефицит. В частности, типичны ■

пограничные уровни общего и свободного тестостерона на фоне висцерального ожирения.

Часто у пациентов имеются ограничения или противопоказания к назначению препаратов тестостерона, и в таких случаях необходим альтернативный подход. Юрий Васильевич привел результаты исследования эффективности и безопасности применения комбинированного препарата «Альфа 420» в условиях рутинной клинической практики у мужчин с симптомами гипогонадизма [14]. В состав комплекса входят эврикома длиннолистная, горянка крупноцветковая и сельдерей. Активные вещества – эврикоманон, эврипептиды, икариин 20% и апигенин 98%.

По своему фармакологическому действию препарат увеличивает синтез тестостерона в яичках, а также синтез ЛГ и ФСГ в гипофизе, предотвращает превращение тестостерона в эстрогены (ароматизацию), предотвращает инактивацию тестостерона, повышает чувствительность андрогенных рецепторов, улучшает эрекцию через усиление выработки оксида азота, а также увеличивает синтез предшественников тестостерона: прегненолона и ДГЭА. В исследовании у 88,5% участников наблюдалось увеличение суммы баллов по шкале МИЭФ-5 ($p < 0,001$), в 95,4% случаев отмечалось снижение выраженности симптомов андрогенного дефицита. Также получено достоверно значимое повышение уровня общего тестостерона через три месяца от начала лечения. Доля мужчин, которые перешли из категории лабораторного гипогонадизма в группу с нормальным уровнем тестостерона, составила в исследовании 49%.

Таким образом, можно сделать вывод, что «Альфа 420» является безопасным пероральным негормональным средством для устранения андрогенного дефицита у мужчин, эффективность которого достигается благодаря одновременному повышению уровню тестостерона и антиэстрогенному воздействию. Оно может применяться в случае андрогенного дефицита на фоне абдоминального ожирения, у молодых пациентов с относительным дефицитом андрогенов, у мужчин, планирующих зачатие ребенка, как часть комплексной терапии в сочетании с заместительной гормональной терапией или без нее, а также в случаях, когда заместительная терапия противопоказана или вызывает побочные эффекты. ■

Источники:

1. Andre B et al. *Best Pract Res Endocrin Metabolism*, 2011
2. Mulligan T et al. *Int J Clin Pract*, 2006
3. Zarotsky V. *J Horm*, 2014
4. Hall SA. *Arch Intern Med*, 2008
5. Araujo AB et al. *J Clin Endocrinol*, 2007
6. Пушкарь Д.Ю. и соавт. *PMЖ*, 2012
7. Russo GI. *Int J Urol*, 2015
8. ФГБУ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Лопаткина, 2011
9. Ибишев Х.С. и соавт. *Вестник урологии*, 2013
10. In Ho Chang et al. *J Urol*, 2009
11. Zuzmann M et al. *Men J Sex Med*, 2013
12. Ворслов Л.О., 2006
13. Philips GB. et al. *Arter Thromb*, 1994
14. Ефремов Е.А. и соавт. *Эксперим и клин урол*, 2018

Материал подготовила Шадеркина В.А.
Видео можно посмотреть на Uro.TV.



Для специалистов



НЕОБХОДИМЫЙ АКСЕССУАР
КАЖДОГО МУЖЧИНЫ

ГАРДАПРОСТ

- ♥ уникальное решение для пациентов, страдающих ДГПЖ и ПИН
- ♥ аналогов в России нет

КУРКУМИН + ГЕНИСТЕИН + ЭПИГАЛЛОКАТЕХИН-3-ГАЛЛАТ

SH PHARMA
source of healing

№ свидетельства государственной регистрации RU.77.99.11.003.E.004904.11.18

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Ведение андрологических пациентов в условиях частной клиники



И.В. Виноградов

Д.м.н., профессор, научный руководитель Научно-практического центра репродуктивной и регенеративной медицины (г. Москва)

В эфире Uro.tv д.м.н., профессор, научный руководитель Научно-практического центра репродуктивной и регенеративной медицины Игорь Владимирович Виноградов рассказал о современных требованиях, предъявляемых к частной андрологической клинике.

Как напомнил Игорь Владимирович, сегодня можно выделить следующие основные направления научной и практической деятельности взрослой андрологии:

- мужское бесплодие;
- сексуальные дисфункции у мужчин;
- проблемы патологии пола;
- эстетическая и реконструктивная генитальная хирургия;
- проблемы возрастной инволюции мужчины.

Организация андрологического приема больных последовательно включает в себя следующие этапы:

- опрос больного;
- осмотр больного;
- проведение уточняющих диагностических мероприятий;
- постановка на диспансерный учет, создание базы данных андрологических больных, формы отчетности;
- решение вопроса о выборе места лечения выявленной патологии;
- контроль за качеством проведенного лечения;
- осуществление диспансерного наблюдения за больными;
- санитарно-просветительская и профилактическая работа.

По словам Игоря Владимировича, весь поток андрологических больных можно условно разделить на несколько категорий:

1. Определенные возрастные группы здорового населения (подростки, пациенты репродуктивного возраста и пожилые пациенты).

2. Больные с хроническими андрологическими заболеваниями.

3. Больные с острыми андрологическими заболеваниями.

У них, соответственно, разные проблемы и свои физиологические особенности.

Технически, как отметил доктор, прийти в андрологию для специалиста должно быть легко, получив базовое последипломное образование по урологии и специализацию по андрологии. На практике, однако, в андрологию часто приходят люди, получившие специализацию в других областях. При этом специалист должен обладать определенными знаниями генетики, дермато-венерологии и эндокринологии, что не покрывается базовым постдипломным урологическим образованием. В то же время статус специализации по андрологии законодательно в России сейчас не определен.

В структуру идеальной андрологической клиники, по словам Игоря Владимировича, должны входить консультативное отделение, лаборатория, отделение лучевой диагностики, отделение физиотерапии, оперблок, стационар, отделение ВРТ и криобанк. При этом в состав консультативного отделения должны входить андролог, гинеколог, эндокринолог, генетик и терапевт.

Лабораторный комплекс должен состоять из спермиологической, генетической и общеклинической лабораторий. Таким образом, должна быть возможность проводить гормональные, серологические исследования, а также ПЦР-диагностику. Отделение лучевой диагностики должно обладать оснащением для проведения ультразвуковых исследований, МРТ и КТ. Игорь Владимирович подчеркнул, что не хотел бы переоценивать значение физиотерапии, поскольку большинство зарубежных клинических рекомендаций не содержит доказательных данных о ее эффективности в андрологии. При этом можно сказать, что в отделении физиотерапии необходимо обеспечить магнито-лазерные воздействия, гиперболическую оксигенацию, экстракорпоральную ударно-волновую терапию и электростимуляцию. Отделение ВРТ и криобанк должны располагать собственной операционной, эмбриологической лабораторией и собственным стационаром дневного пребывания.

Наконец, как подчеркнул Игорь Владимирович, сегодня большой проблемой является **отсутствие персональной ответственности за результат андрологической консультации**. Любой прием должен сопровождаться выпиской с постановкой диагноза, назначениями и описанием контроля. К сожалению, в отечественной андрологии это сейчас принято не везде. ■

Материал подготовила Шадеркина В.А.

Видео можно посмотреть на Uro.TV.

Сексуальные дисфункции у мужчин, обусловленные ЭД и болезнью Пейрони



С.С. Красняк

Научный сотрудник отдела андрологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина (г. Москва)

В эфире Uro.tv научный сотрудник отдела андрологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина Степан Сергеевич Красняк рассказал об эффективных методах лечения эректильной дисфункции и болезни Пейрони.

Как известно, в основе полового члена лежат два кавернозных тела, состоящих из пещеристой ткани и покрытых плотной белочной оболочкой. Эти кавернозные тела наполняются кровью, увеличиваются в размерах и плотности, вызывая появление эрекции. Стойкая, наблюдаемая не менее трех месяцев неспособность достигать или поддерживать эрекцию, достаточную для совершения удовлетворительного полового акта, характеризуется как эректильная дисфункция (ЭД) [1].

Согласно ряду источников, большинство мужчин не считают эректильную дисфункцию заболеванием, связывая ее появление со стрессом и усталостью [2]. Только треть из них консультируются по этому поводу с врачом [3, 4]. В результате 75–88% мужчин с ЭД не получают по этому поводу никакого лечения [5–7]. С учетом того, что большинство пациентов с ЭД составляют люди среднего и старшего возраста, развивающиеся у них со временем метаболические отклонения вносят немалый вклад в формирование нарушений эрекции. Большое значение также имеют поведенческие факторы, к примеру курение, ожирение и малоподвижный образ жизни. Таким образом, лечение ЭД находится не только в руках врача-уролога. Оно должно быть направлено на устранение причин развития нарушения.

В частности, наличие ($OR = 1,928$; $p = 0,029$) и тяжесть ЭД коррелируют с дислипидемией ($p = 0,001$) [8]. В целом у пациентов с ЭД дислипидемия встречается

в 54,3% случаев [9]. Как правило, эректильная дисфункция – это «вершина айсберга» системной сосудистой патологии. Сюда же входят метаболический синдром, эндотелиальная дисфункция, инфаркты и инсульты. По этой причине опасно отправлять пациента домой, выписав ему препараты для улучшения эрекции и не разбираясь в причинах возникшего нарушения. При наличии системной сосудистой патологии сосуды полового члена поражаются на 3–4 года раньше, чем сосуды сердца и мозга. Таким образом, ЭД может выступать надежным предиктором сердечно-сосудистых событий [10].

Для лечения симптомов ЭД, в частности, применяется локальное отрицательное давление (ЛОД-терапия). Сущность метода в создании с помощью цилиндра и насоса локального отрицательного давления в кавернозных телах, что вызывает приток к ним крови и эрекцию. Применение таких устройств возможно при всех видах ЭД, однако эффективность зависит от правильного использования и может достигать 30%. Неудобство и сложность применения вакуумной терапии приводят, однако, к тому, что через два года количество пациентов, применяющих данный метод лечения, снижается до 50–64%.

Достаточно перспективный метод лечения – низкоинтенсивная ударно-волновая терапия, при которой увеличивается выработка NO, VEGF и его рецепторов, активируется неоангиогенез в кавернозной ткани. Таким образом достигается улучшение половой функции. Первые клинические исследования метода показали обнадеживающие результаты [11].

В случае неэффективности консервативных методов прибегают к фаллопротезированию полуригидными и надувными протезами.

В числе метаболических методов лечения ЭД Степан Сергеевич выделил препарат Эделим – средство, направленное как на устранение основных причин развития ЭД (высокий уровень холестерина, глюкозы, артериального давления), так и на защиту эндотелиальных клеток и кавернозных тел. Активные ингредиенты препарата – псиллиум (экстракт шелухи семян подорожника), хрома пиколинат, аллицин из экстракта чеснока и экстракт корней шалфея краснокорневищного. В частности, аллицин рекомендуется Американским колледжем кардиологии, поскольку ингибирует активность в отношении АПФ, действует как блокатор кальциевых каналов, снижая чувствительность сосудов к катехоламинам, и увеличивает уровни брадикинина и оксида азота, а следовательно, улучшается стояние артерий. Метаанализ 39 рандомизированных ■

плацебо-контролируемых клинических исследований с участием 2298 человек показал, что препараты чеснока достоверно снижают уровень общего холестерина в среднем на 0,4 ммоль/л, ЛПНП – на 0,17 ммоль/л, среднее АД – на 15 мм рт. ст., а систолическое АД – на 12 мм рт. ст.

Также метаанализ 25 рандомизированных клинических исследований хрома пиколината показал, что применение его препаратов достоверно снижает уровень глюкозы натощак на 1,6 ммоль/л, а общий холестерин – на 0,17 ммоль/л. Доказано, что хром достоверно снижает уровень гликированного гемоглобина на 0,55%, снижает уровень триглицеридов и повышает ЛПВП. В одном из исследований показано, что пиколинат хрома достоверно повышает уровень хрома к крови, снижает уровень глюкозы натощак на 17%, а постпрандиальной глюкозы – на 14%.

Псиллиум, экстракт шелухи семян подорожника, как показано в сравнительных исследованиях, помогает снизить уровень гликированного гемоглобина на 0,7 п. п., уровень глюкозы на 1,4 ммоль/л, а инсулина – на 20% натощак у пациентов с метаболическим синдромом. Применение псиллиума в течение 6 месяцев позволяет снизить массу тела по сравнению с плацебо (–3,3 кг против –1,2 кг, $p < 0,01$).

Шалфей краснокорневищный увеличивает число эпизодов эрекции, улучшает морфологическое состояние кавернозных тел за счет уменьшения апоптоза эндотелиальных клеток, вызванного гипергликемией, и увеличивает плотность расположения сосудов в кавернозных телах. Таншенин ПА, входящий в его состав, увеличивает активность эндотелиальной NO-синтазы, а также защищает клетки эндотелия от повреждения, препятствуя развитию эндотелиальной дисфункции.

Следующее заболевание, которое рассмотрел Степан Сергеевич, – болезнь Пейрони, впервые описанная еще в XVIII в. Она характеризуется образованием плотных фиброзных бляшек на белочной оболочке кавернозных тел. Все в этом случае начинается с микро- или макротравмы, из-за чего происходит выпадение фибриногена в белочной оболочке, усиление локального воспаления, рост миофибробластов, формирование коллагена и депозитов, патологическое отложение фибрина и формирование бляшек. Этот процесс длится несколько месяцев и приводит к искривлению полового члена в сторону бляшки.

Распространенность патологии составляет 0,4–9%, причем чаще она встре-

чается у пациентов с ЭД и диабетом. Не исключено, что эта проблема редко диагностируется: подтвержденные и вероятные случаи болезни Пейрони в США составляют 7 и 11% соответственно. Типичный возраст пациента – 55–60 лет. По результатам вскрытия 100 мужчин оказалось, что у 22% пациентов наблюдается бессимптомное фиброзное поражение белковой оболочки. Около двух третей пациентов имеют возраст 40–60 лет, причем самый младший из них – 18 лет, а старший – 80.

Факторы риска болезни Пейрони во многом пересекаются с таковыми для ЭД. В их числе сахарный диабет, гипертония, нарушения липидного обмена, ишемическая кардиомиопатия, собственно эректильная дисфункция, курение и чрезмерное употребление алкоголя. Отмечается, что контрактура Дюпюитрена (сгибательная контрактура пальцев рук) чаще встречается у пациентов с болезнью Пейрони.

Важно понимать, что течение болезни Пейрони делится на две фазы. Первая – активная. В ней формируется искривление, бляшка мягкая, пациент чувствует боль. Вторая фаза – стабильная: боли нет, искривление стабильное, бляшка плотная. Первая фаза длится около 12 месяцев. Спустя это время боль исчезает у 90% пациентов, а бляшка стабилизируется у 47–67% [12, 13]. Важно, что эффективное хирургическое лечение без рецидивов возможно только во вторую фазу. В процессе диагностики обращают внимание на боль во время эрекции, пальпируемые узелки, степень кривизны полового члена, его длину, ригидность и обхват, а также состояние эректильной функции. Также учитываются психологические расстройства. Используется Анкета по болезни Пейрони (PDQ).

В консервативном лечении болезни Пейрони применяются пероральные препараты, такие как витамин E, L-карнитин, пара-аминобензоат калия (ПАВА, потаба), колхицин, тамоксифен, пентоксифиллин, ингибиторы ФДЭ-5 и лонгидаза. Одно из новых решений в этой области – препарат Пейрофлекс, направленный на профилактику и лечение болезни Пейрони, в том числе за счет нормализации обмена веществ. Прием препарата уменьшает размер и плотность фиброзной бляшки кавернозных тел, останавливает прогрессирование искривления полового члена и уменьшает боль во время эрекции. В состав препарата входят D- α -токоферол, пара-аминобензойная кислота и L-карнитина тарта.

В настоящее время многие исследования подтверждают, что добавление витамина Е к другим препаратам существенно повышает эффективность лечения болезни Пейрони. Также отмечается высокая эффективность L-карнитина: облегчение эректильной боли при его приеме, уменьшение средней кривизны и размера бляшки, а также замедление прогрессирования заболевания. Также может применяться низкоинтенсивная ударно-волновая терапия. ■

Источники:

1. NIH Consensus Conference, JAMA, 1993
2. Costa P et al., 2003
3. Fugl-Meyer KS, 1998
4. Kontuna O et al., 1995
5. Chew KK. et al., 2000
6. Meuleman EJ. et al., 2001
7. Giuliano F et al., 2002
8. Garcia-Cruz E et al., 2012
9. Prusikova M et al., 2011
10. Montorsi F, 2005
11. Vardi Y et al., 2010
12. Gelbard M, 1990
13. Mulhall JP, 2006

*Материал подготовил Красняк С.С.
Видео можно посмотреть на Uro.TV.*



ПЕЙРОНИ

АКТУАЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ!

УНИКАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС С ДОКАЗАННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ
АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ОТНОШЕНИИ БОЛЕЗНИ ПЕЙРОНИ

ПЕЙРОФЛЕКС



Активные компоненты комплекса ПЕЙРОФЛЕКС при курсовом приеме способствуют:

- Уменьшению размера фиброзной бляшки^{1,2,3}
- Замедлению прогрессирования искривления полового члена^{4,5}
- Уменьшению боли в активную фазу болезни Пейрони^{6,7,8}
- Профилактике искривления полового члена после травмы

SHPHARMA®
source of healing

www.shpharma.ru

1. Carson C.C. Tech. Urol. 1997. Vol. 3, № 3. P. 135–139 2. Hasche-Klopper R. Urologe. A. 1978. Vol. 17, № 4. P. 224–227 3. Weidner W. et al. Eur. Urol. 2005. Vol. 47, № 4. P. 530–536 4. ZARAFONETIS C.J., HERRAUX T.M. J. Urol. 1959. Vol. 81, № 6. P. 770–772 5. Scardino PL., Scott WW. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1949. Vol. 52, № 3. P. 390–396 6. Chesney J. Br. J. Urol. 1975. Vol. 47. P. 209–216 7. Fryer J. Fertil. C. Prog. Repr. Biol. Med. 1983. Vol. 9. P. 41–45 8. Devine C.J., Horton C. Semin. Urol. 1987. Vol. 5. P. 251–261

№ свидетельства госрегистрации RU.77.99.88.003.R.003360.09.19 от 16.09.2019.

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Для специалистов

Гипогонадизм и рак простаты. Что должен знать уролог?



К.Л. Локшин

Д.м.н., руководитель клиники оперативной урологии, онкоурологии и андрологии GMS clinics and hospitals

*Д.м.н., руководитель клиники оперативной урологии, онкоурологии и андрологии GMS clinics and hospitals
Константин Леонидович Локшин рассказал в эфире Uro.tv о взаимосвязи гипогонадизма и рака предстательной*

железы.

В своем докладе Константин Леонидович коснулся целого ряда вопросов:

- Уровень эндогенного тестостерона и риск развития рака предстательной железы (РПЖ).
- Поздний гипогонадизм, метаболический синдром и биология рака простаты.
- Тестостерон-заместительная терапия и риск развития РПЖ.
- Риски андроген-деривационной терапии по поводу РПЖ.
- Тестостерон-заместительная терапия у больных РПЖ.

Доктор привел в пример сравнительный анализ 20 проспективных исследований (PCPT, REDUCE) с участием 6933 пациентов с РПЖ и 12 088 пациентов контрольной группы. У мужчин с самыми низкими концентрациями свободного тестостерона наблюдался и самый низкий риск развития РПЖ (ОР 0,77, 95% ДИ 0,69–0,86, $p < 0,001$). Однако отмечено, что при низком свободном тестостероне наблюдалось снижение риска РПЖ низкой и промежуточной градации (ОР 0,76, 95% ДИ 0,67–0,88), но выявлялась тенденция к повышению частоты РПЖ высокой градации (ОР 1,56, 95% ДИ 0,95–2,57). Таким образом, можно сделать вывод о необходимости дальнейших исследований вопроса [1].

Также в мета-анализе рассматривались высокий уровень эндогенного тестостерона и риск развития РПЖ. Всего оценивалось 31 проспективное исследование. Какой-либо связи между высоким уровнем эндогенного тестостерона и риском возникновения рака простаты выявлено не было [2].

Прямая взаимосвязь выявлена между поздним гипогонадизмом и метаболическим синдромом. Так, уровень общего тестостерона менее 300 нг/дл имеет место у 64% мужчин с сахарным диабетом второго типа или лишь 38% мужчин, не страдающих диабетом [3]. Метаболический синдром, его составляющие и заболеваемость РПЖ исследовались в Южной Корее с участием 130 342 мужчин, прошедших скрининг, начиная с 2003 г. Их разделили на две группы в зависимости от наличия РПЖ, который был выявлен у 2369 (1,8%) пациентов. Заболеваемость РПЖ оказалась статистически значимо выше у пациентов с метаболическим синдромом. Из компонентов метаболического синдрома выявлена ассоциация с раком простаты низкого уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и повышенного центрального ожирения. Таким образом, предотвращение метаболического синдрома, а именно поддержание высокого уровня ЛПВП и уменьшение центрального ожирения могут стать способом снижения заболеваемости РПЖ.

Также Константин Леонидович привел метаанализ, в который было включено 19 публикаций с общим количеством пациентов в когортах более 360 тыс. человек. Он показал, что у пациентов с метаболическим синдромом и РПЖ соотношение шансов:

- высокого балла Глисона – 1,44 (1,29–1,72);
- распространенного РПЖ – 1,37 (1,12–1,68);
- биохимического рецидива – 2,06 (1,43–2,96).

Следовательно, можно сделать вывод, что у пациентов с метаболическим синдромом выше вероятность рака простаты высокой градации и более распространенной формы, а также риск прогрессирования после радикальной простатэктомии и смерти от РПЖ [4].

Помимо этого, предпринят мета-анализ 24 исследований с участием 132 589 пациентов, у 17,35% из которых наблюдался метаболический синдром. Показано, что его наличие имеет слабую, но статистически значимую ассоциацию с заболеваемостью РПЖ (ОР 1,17, $p = 0,04$). Также есть корреляция между агрессивным РПЖ высокой градации и метаболическим синдромом (ОР 1,89, $p < 0,0001$). Показано, что метаболический синдром имеет статистически значимую ассоциацию с баллом Глисона ≥ 4 (ОР 1,77, $p < 0,01$), экстракапсулярной экстензией (ОР 1,13, $p < 0,01$), вовлечением семенных пузырьков (ОР 1,08, $p < 0,01$), позитивным хирургическим краем (ОР 1,67, $p < 0,01$) и риском биохимического рецидива (ОР 1,67, $p < 0,01$). Как следствие, можно заключить, что наличие метаболического синдрома ассоциировано с неблагоприятным онкологическим прогнозом при лечении ■

пациентов с РПЖ, в первую очередь с более агрессивными характеристиками опухоли и повышенной вероятностью биохимического рецидива [5].

Вопрос взаимосвязи тестостерон-заместительной терапии и рисков рака простаты оставался открытым долгое время. Так, в метаанализ 2016 г. вошли 27 плацебо-контролируемых исследований, где тестостерон-заместительная терапия проводилась в течение как минимум одного года (ОР 0,99, 95% ДИ 0,96–1,02). Согласно выводам, такая терапия не вызывает роста ПСА и не повышает риск развития рака предстательной железы [6].

Также в большом обсервационном исследовании оценивались сердечно-сосудистые риски и риск развития РПЖ у пациентов с гипогонадизмом, получающих тестостерон-заместительную терапию. В него вошли 10 311 пациентов, получавших заместительную терапию, и 28 029 мужчин в группе контроля. Средняя продолжительность наблюдения составила 5,3 года. У пациентов в группе заместительной терапии оказалась ниже смертность, также реже наблюдались инфаркты и инсульты, при этом чем дольше проводилась терапия, тем ниже был риск развития рака простаты. По итогам можно сделать вывод, что продолжительная тестостерон-заместительная терапия снижает риск смерти, сердечно-сосудистых эпизодов и РПЖ [7].

Метаанализ, увидевший свет в 2019 г., рассматривал тестостерон-заместительную терапию и риск развития РПЖ у пациентов с поздним гипогонадизмом. Анализировались данные с 1995 по 2017 гг., всего 58 224 человеко-лет наблюдения. Показано, что тестостерон-заместительная терапия не ассоциирована с риском развития рака простаты (ОР 0,97, 95% ДИ 0,71–1,32) и не повышает вероятность его развития даже при большой продолжительности [8].

В 2015 г. опубликован метаанализ, рассматривавший риски развития метаболического синдрома на фоне андроген-депривационной терапии по поводу РПЖ. В него было включено 9 исследований с участием более 112 тыс. пациентов. Показано, что андроген-депривационная терапия повышает риск развития метаболического синдрома (ОР 1,75, 95% ДИ 1,27–2,41). Риск развития диабета также повышается на фоне гормональной терапии по поводу РПЖ (ОР 1,36, 95% ДИ 1,17–1,58) [9].

Также рассматривался метаболический синдром у пациентов с кастрационно-резистентным РПЖ на фоне терапии абиратероном. В частности, 67 из 138 пациентов с кастрационно-резистентным РПЖ соответствовали критерию диагноза «метаболический синдром» до начала терапии абиратероном. У 11 (9,9%) метаболический синдром развился во время терапии. Медиана выживаемости без про-

грессирования составила 4,7 месяца у пациентов с метаболическим синдромом и 9 месяцев без него. Пациенты с метаболическим синдромом имели на 71% более высокий риск прогрессирования РПЖ и смерти от любой причины (ОР 1,7, 95% ДИ 1,2–2,4, $p = 0,03$). Медиана общей выживаемости составляла 14,7 месяца у пациентов с метаболическим синдромом и 22,3 месяца пациентов без него. Таким образом, у пациентов с кастрационно-резистентным раком простаты, получающих терапию абиратероном, метаболический синдром является значимым фактором риска укорочения сроков выживаемости без прогрессирования. В этой области необходимы проспективные исследования [10].

Самый неоднозначный из рассматриваемых вопросов – тестостерон-заместительная терапия у больных РПЖ. Вместе с тем на сегодня уже есть несколько мета-анализов, свидетельствующих о том, что тестостерон-заместительная терапия не повышает риск биохимического рецидива РПЖ [11, 12]. Возвращаясь к предыдущему пункту, можно предположить, что такое назначение поможет сохранить сердечно-сосудистое здоровье и общий тонус у ряда пациентов. На сегодня существует несколько исследований, посвященных терапии тестостероном у пациентов с диагностированным РПЖ [13]. Важно отметить, что имеются ввиду неагрессивные формы рака, при которых возможно активное наблюдение.

В заключение Константин Леонидович сделал ряд выводов:

- Высокий уровень эндогенного и экзогенного тестостерона не ассоциирован с РПЖ.
- Тестостерон-заместительная терапия снижает сердечно-сосудистые риски и, возможно, при продолжительном приеме – риск развития РПЖ.
- Тестостерон-заместительная терапия после радикального лечения по поводу РПЖ не повышает риск биохимического рецидива. ■

Источники:

1. Watts EL et al. *Eur Urol*, 2018
2. Lopez DS et al. *Transl Androl Urol*, 2017
3. Tan RS, Pu SJ. *Int J Androl*, 2002
4. Xiang YZ et al. *J Exp Clin Cancer Res*, 2013
5. Gacci M et al. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2017
6. Boyle P et al. *BJU Int*, 2016
7. Wallis CJ et al. *Lancet Diabet Endocrinol*, 2016
8. Santella C et al. *Am J Epidemiol*, 2019
9. Bosco C et al. *PLoS One*, 2015
10. Conteduca V et al. *Prostate*, 2015
11. Kardoust Parizi M et al. *Urol Oncol*, 2019
12. Teeling F et al. *Urology*, 2019
13. Laplan AL et al. *Eur Urol*, 2017

*Материал подготовила Шадеркина В.А.
Видео можно посмотреть на Uro.TV.*

Функциональный гипогонадизм: портрет пациента и рекомендации



А.М. Смерницкий
Врач-уролог высшей категории, ЦКБ РЖД поликлиника

Темой программы «Час с ведущим урологом» стал функциональный гипогонадизм: портрет пациента и рекомендации. Гость программы А.М. Смерницкий напомнил об актуальности проблемы гипогонадизма, о его связи со многими заболеваниями, которые являются непосредственными лидирующими причинами смертности.

Андрей Михайлович напомнил о том, что XX в. ознаменовался рождением науки о гормонах – эндокринологии. Термин «гормон» был впервые введен английскими физиологами У. Бейлисса и Э. Старлингом в 1902 г., и только в 1935 г. Эрнст Лако выделил из яичек быка «кристаллический мужской гормон», в этом же году немецкий химик А. Бутенандт и Л. Ружичка осуществили его частичный синтез из холестерина. В то время уже было известно, что холестерин является предшественником стероидного гормона тестостерона.

Вся эндокринная система строится на непосредственном взаимодействии центра и периферии. Гипоталамус – это главный центр репродуктивной системы, он регулирует образование и секрецию гонадотропин-рилизинг гормона. Находится гипоталамус в ядрах преоптической области. Гипоталамус воздействует на переднюю долю гипофиза, аденогипофиз, который в свою очередь выделяет лютеинизирующий гормон, ответственный за синтез и секрецию тестостерона клетками яичек, и ФСГ, к зоне ответственности которого относится сперматогенез. Известно, что ФСГ находится в обратной связи с ингибином В, который синтезируется в клетках Сертоли яичек. Небольшое количество тестостерона синтезируется также в коре надпочечников.

С недавнего времени стало известно о новой сигнальной молекуле, нейропептиде, – это кисспептин. Эта молекула очень перспективна в отношении ее активного клинического использования.

Киспептин – это молекула, которая потенцирует синтез ГнРГ, что позволяет задать новый вектор в исследованиях в области эндокринологии, клинической андрологии и репродуктивной биологии и даже клинической психиатрии, поскольку доказано, что синтез киспептина усиливается во время пубертатного периода. Ученными было предложено введение киспептина подкожным или внутривенным путем. При этом было отмечено, что таким образом стимулируется эндогенное высвобождение гонадотропинов у здоровых мужчин и женщин, а также у животных.

Киспептин также стимулирует эндогенное высвобождение гонадотропинов как у субфертильных, так и у здоровых добровольцев, поэтому он обладает широким потенциалом в качестве нового терапевтического средства при репродуктивных расстройствах. Исследования показали, что киспептин перспективен в использовании в онкологии в лечении половых гормонозависимых злокачественных новообразований. Некоторые ученые считают, что открытие киспептина эквивалентно открытию ГнРГ в 1970-х гг. и лептина в 1990-х гг.

Общий тестостерон представляет собой такое собирательное понятие, которое прежде всего разделяется на неактивный тестостерон, связанный с ГСПС, и биодоступный тестостерон. Свободный тестостерон и тестостерон, связанный с альбумином, также присутствуют в сыворотке крови. Но все эффекты андрогенов биодоступного тестостерона связаны и могут проявляться не только с самим тестостероном, но и с его метаболитами: эстрадиолом, дигидротестостероном.

Андрогены действуют на:

- ЦНС (эрудиция, интеллект, либидо, настроение, стрессоустойчивость);
- кожу;
- мышцы;
- печень;
- почки;
- костный мозг;
- кости;
- мужские половые органы.

Возможные последствия дефицита тестостерона у мужчин включают в себя:

- эректильная дисфункция;
- снижение либидо;
- висцеральное ожирение;
- метаболический синдром (прежде всего сахарный диабет второго типа); ■

- остеопороз;
- сниженный гемопоэз;
- сердечно-сосудистые расстройства;
- плохое настроение и самочувствие;
- нарушение метаболизма липидов.

Тестостерону иногда приписывают эффект лучшего антидепрессанта, это конечно, не так, но при высоком уровне тестостерона депрессия возникает реже.

Биологические эффекты тестостерона включают в себя влияние на когнитивную функцию, мышечную силу, плотность костей скелета, ожирение. Высокий уровень экзогенного тестостерона обладает контрацептивным эффектом. Либи́до у мужчин и у женщин, эректильная функция, нарушение эякуляции – все это может быть связано с низким уровнем тестостерона – гипогонадизмом.

Гипогонадизм принято делить по этиопатогенетическим свойствам на первичный и вторичный. Первичный – гипергонадотропный гипогонадизм, вызванный тестикулярными причинами, и вторичный – гипогонадотропный гипогонадизм, он связан с гипоталамическими или гипофизарными нарушениями. Отдельной группой стоит возрастной андрогенодефицит. Уровень тестостерона снижается у мужчин с 30 лет, по данным различных авторов, от 0,2 до 2%, но в среднем – примерно 1% в год.

По данным Массачусетского исследования стареющих мужчин (MAMS) было доказано, что уровень глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), с возрастом повышается, а уровень свободного и общего тестостерона неуклонно снижается.

Многие хронические сопутствующие заболевания сдвигают физиологические уровни снижения уровня секреции тестостерона на 5–7 лет раньше. Среди заболеваний, оказывающих влияние на ранее наступление андрогенодефицита основное значение имеют: сахарный диабет второго типа, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания печени, заболевания дыхательной системы. Доказано, что у мужчин с этими заболеваниями отмечается снижение уровня тестостерона в среднем на 10–15% больше по сравнению с мужчинами этого же возраста. Эндокринная патология вносит значительный вклад в снижение секреции тестостерона и его метаболизм.

В выше упомянутом исследовании MAMS, которое было проведено в конце прошлого века, одним из фрагментов исследования было выделение мужчин одной возрастной группы, но в разные годы – с 1987 по 1989 гг., с 1995 по 1997 гг., с 2002 по 2004 гг., мужчины порядка 45–60 лет, у всех был измерен уровень тестостерона в эти периоды жизни, и был сделан вывод, что у мужчин с 1987 по 2002 гг. одной и той же воз-



растной категории уровень свободного и общего тестостерона неуклонно снижался. Это лишний раз доказывает, что гипогонадизм молодеет, и его актуальность, в связи с увеличенной продолжительностью жизни современных мужчин, не теряется, а возрастает.

В нашей стране учеными под руководством главного уролога России, академика Пушкаря Дмитрия Юрьевича, было проведено исследование «Эпидемиологическое исследование распространенности эректильной дисфункции в РФ», согласно которому порядка 90% мужчин со всей России признают у себя наличие той или иной степени эректильной дисфункции, 10% мужчин отрицают наличие эректильной дисфункции, легкую степень подтверждают мужчины порядка 70%, среднюю степень – 6,6% и тяжелую степень – 12%.

Эректильная дисфункция – неспособность достижения эрекции для успешного полового акта в течение трех месяцев. Причинами эректильной дисфункции являются нарушения нейроваскулярного и эндокринного генеза, нарушение кровоснабжения полового члена, гипогонадизм. Кроме того, эректильная дисфункция может быть симптомом более серьезных сердечно-сосудистых заболеваний, которые могут привести к ранней смерти мужчины.

Эректильная дисфункция, гипогонадизм – крайне важные маркеры для сердечно-сосудистого здоровья мужчины, его метаболического здоровья, они могут быть ранними предикторами жизнеугрожающих и инвалидизирующих заболеваний. Ведущими экспертами РФ был сделан вывод: симптомы гипогонадизма выявлены практически у половины мужчин, из них у четверти они были слабо выражены, у 13% – умеренно, а у 5,5% мужчин симптомы были оценены как тяжелые.

Традиционным способом лечения гипогонадизма является заместительная гормональная терапия препаратами тестостерона, доступными на фармрынке, – это трансдермальные гели и инъекционные препараты, эффективность их высока, но помимо положительных эффектов они имеют значительные неблагоприятные побочные явления. По данным различным авторов, тестостерон индуцирует образование эритропоэтина, вызывая увеличение концентрации гемоглобина и эритроцитов, повышая уровень гематокрита, что, в свою очередь, увеличивает риск развития инсульта, сердечно-сосудистых катастроф из-за повышенной вязкости крови. По данным литературы, эритроцитоз является наиболее частой причиной прекращения заместительной гормональной терапии. Заместительная гормональная терапия может усугублять obstructive апноэ сна, увеличивать частоту возникновения аритмии. ■

ЗГТ имеет ряд противопоказаний: подозрение на наличие рака предстательной железы, планирование зачатия детей в ближайшее время.

Как отмечается в рекомендациях Европейского общества урологов, «существуют нерешенные вопросы в назначении заместительной гормональной терапии, это прежде всего наличие рака простаты либо подозрение на него и безопасность заместительной гормональной терапии при сердечно-сосудистых заболеваниях».

Тестостерон приводит к увеличению сердечно-сосудистых рисков. У Американского и Европейского обществ урологов есть сомнения в плане безопасности, тактики ведения пациента при назначении ЗГТ, прежде всего в отношении рака простаты. Американское общество урологов разрешает назначение ЗГТ при доказанном отсутствии биохимического рецидива рака простаты. Европейское при этом рекомендует динамическое наблюдение для предотвращения возможного рецидива рака простаты.

Альтернативный подход в рамках персонализированной медицины в современной клинической практике есть – это назначение терапии сексуальных расстройств и возрастного гипогонадизма растительными препаратами. В связи с противопоказаниями, относительными или абсолютными, для ЗГТ препаратов тестостерона становится интересной возможность альтернативы: безопасных и эффективных методов повышения уровня тестостерона для мужчин с возрастным гипогонадизмом.

В журнале *Andrologia* была опубликована статья о том, что эврикома длиннолистная, которая произрастает в Малайзии, Индонезии, содержит широкий спектр химических соединений, включая алкалоиды, квазиноиды, квазиноидные дитерпены, эврикоманон, и помимо этих соединений был идентифицирован биоактивный пептид со свойствами афродизиака. Биоактивные пептиды из экстракта корня эврикомы длиннолистной, названные эврипептидами, увеличивают биосинтез различных андрогенов и усиливают их активность. Термин «эврипептиды» был предложен для описания белка, активирующего фермент CYP17 для усиления метаболизма прегненолона. Эврипептиды уменьшают ароматизацию тестостерона до эстрадиола и усиливают синтез тестостерона клетками Лейдига. Это доказанное свойство данного растительного вещества, которое было представлено в журнале.

Совсем недавно, в прошлом году, в журнале *Chemical Research in Toxicology* была представлена статья, согласно которой водно-спиртовой раствор, содержащий апигенин – вещество, получаемое из сельдерея, ромашки аптечной, грейпфрута, тысячелистника, полыни, кориандра, – стимулирует секрецию тестостерона. Помимо этого, апигенин является наиболее мощным несинтетическим ингибитором ароматазы и



единственным известным ингибитором 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы, фермента, отвечающего за инактивацию тестостерона.

В РФ для врачей и пациентов доступен биологически активный комплекс «Альфа 420» – безопасное пероральное негормональное средство для устранения андрогенного дефицита у мужчин, благодаря одновременному повышению уровня тестостерона и антиэстрогенному эффекту. Он содержит компоненты, описанные ранее: эврикому длиннолистную, горянку крупноцветковую и высокоочищенный апигенин. «Альфа 420» может быть рекомендован:

- для комплексной терапии в сочетании с ЗГТ;
- в качестве иммунотерапии у пациентов с андрогенным дефицитом, с ожирением;
- молодым пациентам с андрогенным дефицитом, которые планируют деторождение, которым по каким-то причинам противопоказана ЗГТ;
- пациентам, у которых имеются при классической ЗГТ побочные эффекты.

Применение комплекса «Альфа 420» может быть альтернативным выходом из положения, поскольку компоненты этого препарата имеют доказанную эффективность и безопасность.

В РФ было проведено мультицентровое проспективное несравнительное клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности биологически активной добавки «Альфа» в лечении пациентов с гипогонадизмом. В него было включено 87 мужчин в возрасте 45–60 лет с симптомами возрастного андрогенного дефицита и лабораторно определяемым нормогонадотропным гипогонадизмом. Согласно протоколу все мужчины заполнили опросники AMS и МИЭФ-5. У 36,7% к концу трех месяцев лечения было отмечено достоверное повышение либидо. Клинический эффект уменьшения симптомов андрогенного дефицита отмечен у 95% принимавших препарат «Альфа». Качество эрекции, согласно анкетированию, улучшилось у 88,5% мужчин, принимавших препарат. Каких-либо нежелательных или побочных эффектов у пациентов отмечено не было. К концу третьего месяца также отмечалось увеличение уровня общего тестостерона в среднем на 8,4%.

Полученная степень повышения уровня тестостерона на 8,4% в процентном отношении может показаться невысокой, однако в абсолютных цифрах это в среднем 1 нмоль/л. Подобного эффекта достаточно для улучшения качества жизни мужчины: возвращается или улучшается либидо, эректильная функция. Объективно отмечалось увеличение суммы баллов по шкале AMS, в среднем на 5,7 баллов, и мужчины субъективно чувствовали себя значительно лучше, побочных эффектов отмечено ■

не было. Механизм действия включает в себя: повышение уровня тестостерона за счет ингибирования фосфодиэстеразы-4В, предотвращение превращения тестостерона в эстрадиол за счет ингибирования ароматазы, повышение чувствительности клеток Лейдига к сигналам стероидогенеза.

Яркой иллюстрацией эффективности комплекса «Альфа 420» является следующий клинический случай. На прием обратился мужчина 58 лет с жалобами на снижение либидо, немотивированное чувство усталости, слабости, раздражительность, вялую неустойчивую эрекцию, ноктурию до двух раз эпизодически, вялую струю мочи. Из анамнеза известно, что мужчина работает в сменном графике, частые ночные смены. У мужчины артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе, ожирение первой степени. Согласно инструментальному исследованию: объем простаты – 40 см³, остаточной мочи – 20 мл. Урофлоуметрия: максимальная скорость 13 мл/сек, индекс массы тела 27,5, объем талии 98 см. Тестостерон общий 13 нмоль/л, ПСА крови 3,2 нг/мл, ЛГ 6 мМЕ/мл, пролактин 256 мЕД/мл, ТТГ 3,1 мЕд/л, ГСПГ 58 нмоль/л. Женат, половая жизнь нерегулярная. МИЭФ-5 – 16 баллов, AMS – 38, IPSS – 14, QoL – 3. Пациент не в группе риска в плане оперативного лечения, но динамическое наблюдение необходимо, учитывая субпограничный уровень ПСА. Классическая ЗГТ в этом случае не показана, поэтому мужчине была предложена БАД «Альфа-420» в течение 3 месяцев.

На фоне приема этого препарата через 3–4 месяца мужчина при повторном обращении отметил улучшение качества жизни, прежде всего либидо, эректильные нарушения стали меньше. Данному пациенту также были рекомендованы: изменение образа жизни, консультация эндокринолога, альфа-адреноблокатор и препарат «Альфа» один раз в день на протяжении трех месяцев.

Доктор Смерницкий считает, что отзываться о препарате достаточно уверенно можно только после того, как врач убедится в эффективности препарата на практике. ■

Источники:

- *Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова*
- *Пушкарь Д.Ю. и др. «Урология», 2012*
- *J Clin Endocrinol Metab, 2002*
- *Guay A, Seftel AD, Traish A. Int J Impot Res, 2010*
- *J Clin Endocrinol Metab, 2007*

*Материал подготовил Красняк С.С.
Видео можно посмотреть на Uro.TV.*



Я = АЛЬФА. И СИЛА МОЯ ВНУТРИ

АЛЬФА 420 – новый негормональный комплекс с уникальным и специально подобранным составом компонентов для нормализации уровня тестостерона у мужчин и устранения проявлений андрогенодефицита.

На фоне курсового приема комплекса наблюдалось*:

- ✓ Уменьшение симптомов андрогенного дефицита у 95,4% мужчин!
- ✓ Повышение уровня общего тестостерона у 74,7% обследованных мужчин
- ✓ Повышение либидо отметили 36,7%, а улучшение качества эрекции - 88,5% мужчин

В ходе лечения, у пациентов не было зарегистрировано каких-либо нежелательных или побочных эффектов.

* Ефремов Е.А., Коршунов М.Н., Золотухин О.В., Мадькин Ю.Ю., Красняк С.С.
Оценка эффективности и безопасности применения комбинированного препарата «Альфа» в условиях рутинной клинической практики у мужчин с симптомами гипогонадизма: 3-месячное наблюдательное исследование. Экспериментальная и клиническая урология, 2018, №1



SHPHARMA
source of healing

Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.002626.07.19 от 31.07.2019

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

План программы повышения квалификации от профессора С.П. Даренкова на 2020 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации
Кафедра урологии

После окончания обучения возможно получение (подтверждение) квалификационной категории для среднего медицинского персонала и врачей специалистам негосударственных (коммерческих) медицинских организаций (ОАО, ЗАО, МКЦ и др.) и различных ведомств и агентств, а также государственных медучреждений при наличии ходатайства из вышестоящей организации.

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН КАФЕДРЫ НА 2020 Г.

Программы повышения квалификации с выдачей удостоверения (свыше 16 ч)

После успешной сдачи сертификационного экзамена выдается сертификат специалиста.

№ п/п	Наименование цикла	Контингент обучающихся	Объем учебного плана (ч)	Сроки проведения	Стоимость обучения на договорной основе (руб.)
479	Урология	Врачи-урологи	144	21.01 – 18.02	21 200
480				12.05 – 09.06	
481				22.09 – 20.10	
482				17.11 – 15.12	

Программы повышения квалификации с выдачей удостоверения (свыше 16 ч)

Без выдачи сертификата специалиста.

№ п/п	Наименование цикла	Контингент обучающихся	Объем учебного плана (ч)	Сроки проведения	Стоимость обучения на договорной основе (руб.)
483	Андрология	Врачи-урологи	72	по мере набора группы	11 000
484	Малоинвазивные технологии в урологии	Врачи-урологи	72	по мере набора группы	11 000
485	Онкоурология	Врачи-урологи	72	по мере набора группы	11 000

Программы мастер-классов с выдачей удостоверения

(от 6 до 12 ч)

№ п/п	Наименование цикла	Контингент обучающихся	Объем учебного плана (ч)	Сроки проведения	Стоимость обучения на договорной основе (руб.)
486	Лапароскопическая простатэктомия при раке предстательной железы (отделение онкоурологии)	Врачи-хирурги, врачи-урологи, врачи-онкологи	6	по мере набора группы	7000
487	Лапароскопическая резекция почки при раке (отделение онкоурологии)	Врачи-хирурги, врачи-урологи, врачи-онкологи	6	по мере набора группы	7000
488	Современные подходы к лечению нарушений мочеиспускания	Врачи-хирурги, врачи-урологи, врачи-онкологи	6	по мере набора группы	7000
489	Сексуальная реабилитация больных после операций на органах малого таза	Врачи-хирурги, врачи-урологи, врачи-онкологи	6	по мере набора группы	7000

Программы высшего образования

№ п/п	Название программы	Вид подготовки	Контингент обучающихся	Срок обучения	Начало обучения
490	Урология	Ординатура	Специалисты с высшим образованием по одной из специальностей: «Лечебное дело», «Педиатрия»	2 года (очно)	с 01.09

Зав. кафедрой: д.м.н., профессор Даренков Сергей Петрович

Адрес: г. Москва, м. «Крылатское», ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А;

e-mail: darenkov@list.ru

Контакты:

г. Москва, ул. Лосиноостровская, д. 45

Тел.: +7-985-446-64-34 (Собина Елена Валентиновна)



Курс дистанционного образования

Онкоурология. Рак мочевого пузыря

Повышение уровня знаний по онкоурологии – раку мочевого пузыря

Цель курса

Повышение уровня знаний по онкоурологии – раку мочевого пузыря, его современным статистическим и эпидемиологическим тенденциям, новым методам диагностики и лечения, мониторингу (в том числе дистанционному) пациентов после проведенного лечения, реабилитации. Освоение новых знаний позволит повысить качество помощи онкоурологическим пациентам.

Формат проведения

- Последовательное прослушивание лекций от ведущих специалистов в области онкоурологии. 45-60 мин.
- Тестирование – контрольное определение уровня знаний после каждой прослушанной лекции.
- Дополнительные методические материалы, обязательные для каждого участника курса.
- После успешного прослушивания курса – выдается сертификат установленного образца.

Лекции курса

- Заболеваемость раком мочевого пузыря в России и мире. Этиология и факторы риска РМП.
- Что должен знать уролог о морфологии заболеваний мочевого пузыря.
- Патоморфологическое исследование материала после ТУРМП и после радикальной цистэктомии.
- Стадирование РМП. Роль правильного стадирования в выборе тактики лечения РМП.
- Клинические симптомы РМП. Дифференциальная диагностика с другими заболеваниями.
- Методы диагностики РМП. Диагностические маркеры РМП.
- Методы визуализации при РМП. Диагностика метастазов.
- Лечение РМП. Эндоскопические методы. Фотодинамический контроль.
- Лечение РМП. Открытая радикальная цистэктомия. Варианты отведения мочи. Осложнения РЦЭ.
- Лечение РМП. Лапароскопическая и робот-ассистированная РЦЭ. Онкологические результаты.
- Лечение РМП. Радикальная цистпростатэктомия. Показания, результаты.
- Лечение РМП. Лучевые методы.
- Лечение РМП. Химиотерапия. 49/1. Периперационная лекарственная терапия мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря.
- 49/2. Химиотерапия местно-распространенного неоперабельного и метастатического рака мочевого пузыря.
- 49/3. Анти-PD-1/PD-L1 иммунотерапия в лечении местно-распространенного неоперабельного и метастатического рака мочевого пузыря.
- Рецидивы РМП – диагностика, выбор тактики, прогноз, выживаемость.
- Методы отведения мочи после хирургического лечения РМП.
- Наблюдение за пациентами в послеоперационном периоде. Медицинская и социальная адаптация пациентов.
- Прогноз при РМП. Выживаемость пациентов с РМП.
- Профилактика рака мочевого пузыря.

Смотрите на [UroEdu.ru!](http://UroEdu.ru)



Редакция дайджеста:

- »» Главный редактор: Шадеркина Виктория Анатольевна
- »» Зам. главного редактора: Сивков Андрей Владимирович
- »» Шеф-редактор: Шадеркин Игорь Аркадьевич

Специальные корреспонденты:

- » Красняк Степан Сергеевич
 - » Зеленская Мария Петровна
 - » Коршунов Максим Николаевич
 - » Болдырева Юлия Георгиевна
-
- »» Дизайн и верстка: Белова Оксана Анатольевна
 - »» Корректор: Ниофитова Наталья Валентиновна

Тираж 3000 экземпляров

Распространение бесплатное – Россия, страны СНГ

Периодичность 1 раз в 2 месяца

Аудитория – урологи, онкоурологи, урогинекологи, андрологи, детские урологи-андрологи, фтизиоурологи, врачи смежных специальностей

Издательство «УроМедиа»

Адрес редакции: 111020, г. Москва, ул. Боровая, 18, стр. 1, офис 104

ISSN 2309-1835

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-54663 от 09.07.2013

E-mail: info@uromedia.ru

www.urodigest.ru

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на Дайджест обязательна!

В материалах представлена точка зрения, которая может не совпадать с мнением редакции.

Ответственность за содержание рекламных материалов несет рекламодатель.

