

А.А. Шмонин^{1,2*}, В.С. Краснов¹, И.А. Шмонина^{1,2}, Е.В. Мельникова¹¹ ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», г. Санкт-Петербург² ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», г. Санкт-Петербург

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ.

Часть 2

Окончание. Начало читайте в № 3(17)

Резюме

ХНМК — синдром поражения ГМ, вызванный сосудистыми факторами. ХНМК проявляется КН, аффективными (эмоциональными) расстройствами и очаговыми синдромами. Лечение ХНМК требует комплексного подхода. Комплексная эффективная терапия ХНМК включает вторичную профилактику инсульта и КН; лечение КН; лечение депрессии и других аффективных расстройств; нейропротективную терапию. Базисная терапия ХНМК предполагает модификацию ФР, антигипертензивную, гиполипидемическую и антитромботическую терапию. На стадии сосудистой и смешанной деменции с симптоматической целью применяются ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы (галантамин, ривастигмин, донепезил) и обратимый блокатор NMDA-рецепторов мемантин. Отсутствуют однозначные рекомендации по терапии сосудистых недементных (лёгких и умеренных) КН. Обоснованным является использование препаратов, исходя из нейрехимических механизмов, лежащих в основе развития сосудистых КН. При подборе психотропных средств нужно учитывать причины и клинические проявления дефицита нейромедиаторов. В качестве основных средств используются антидепрессанты. При синдромах сложной структуры, например при сочетании депрессии с выраженной тревогой, дополнительно применяются нейролептики и транквилизаторы. Назначение нейропротекторов может быть эффективным как при острых нарушениях мозгового кровообращения, так и при ХНМК. Эти препараты наиболее эффективны во время действия повреждающего фактора, т.е. нейропротекторы следует назначать в ситуации риска и для уменьшения повреждения. Одним из наиболее исследованных препаратов группы нейропротекторов является цитиколин.

Ключевые слова: хроническое нарушение мозгового кровообращения; аффективные (эмоциональные) расстройства; патогенез; вторичная профилактика; нейропротективная терапия.

Abstract

Chronic cerebrovascular attack (CCVA) is a brain lesion caused by vascular factors. CCVA appears as cognitive impairments (CI), affective (emotional) disorders and focal syndromes. Treatment for CCVA requires a comprehensive approach. Combination effective therapy for CCVA involves secondary prevention of stroke and CI; treatment of CI; treatment of depression and other affective disorders; neuroprotective therapy. Basic therapy for CCVA includes modification of risk factors, antihypertensive, hypolipidemic, and antithrombotic therapies. Central acetylcholinesterase inhibitors (galantamine, rivastigmine, donepezil) and a reversible NMDA receptor blocker (memantine) are symptomatically used at a stage of vascular and mixed dementia. There are no unique guidelines for the therapy of mild and moderate vascular nondementia-related CI. Drug use, based on the neurochemical mechanisms underlying the development of vascular CI, is substantiated. When choosing psychotropic agents, it is necessary to take into account the causes and clinical manifestations of neuromediator deficiency. Antidepressants are used as essential drugs. Neuroleptics and tranquilizers are additionally administered in complex-pattern syndromes, such as depression with marked anxiety. Prescription of neuroprotectors may be effective in treating both stroke and CCVA. These medicaments are most effective when a damaging factor acts, i.e. neuroprotectors should be given in a risk situation and to reduce damage. Citicoline is one of the most test drugs in a group of neuroprotectors.

Key words: chronic cerebrovascular attack; affective (emotional) disorders; pathogenesis; secondary prevention; neuroprotective therapy.

АД — артериальное давление, ГМ — головной мозг, КН — когнитивные нарушения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФР — фактор риска, ХНМК — хроническое нарушение мозгового кровообращения.

Основным принципом терапии ХНМК является комплексный подход, поскольку необходимо не только воздействовать на симптомы и жалобы, но и препятствовать прогрессированию КН и эмоциональных расстройств за счёт снижения сердеч-

но-сосудистого риска. Второй принцип терапии ХНМК — устойчивый комплаенс и обратная связь.

Каждый пациент должен вести диалог со своим врачом и регулярно выполнять его предписания, а

* Контакты. E-mail: langendorff@gmail.com. Телефон: (495) 665-62-50

врачу нужно прислушиваться к жалобам пациента и разъяснять необходимость приёма лекарств. Комплексная эффективная терапия ХНМК должна включать: вторичную профилактику инсульта и КН; лечение КН; лечение депрессии и других аффективных расстройств; нейропротективную терапию.

Вторичная профилактика ишемического инсульта

При ХНМК применимы принципы вторичной профилактики инсульта. Цель вторичной профилактики — снижение риска возникновения инсульта, поражения ГМ и прогрессирования КН. Профилактика должна быть направлена на предотвращение не только инсульта, но и инфаркта миокарда, тромбоэмболии лёгочной артерии и внезапной сердечной смерти. У таких пациентов на первый план выходит проблема коморбидности и необходимости комбинировать несколько препаратов.

Вторичная профилактика является ключевым звеном в лечении ХНМК. Во-первых, она позволяет остановить или затормозить прогрессирование заболевания. Во-вторых, отсутствие вторичной профилактики препятствует эффективной терапии КН, аффективных расстройств и нейропротекции. Так, показано [40], что эффективность нейропротекции в значительной степени снижается у пациентов со стенозами и окклюзиями церебральных артерий. Это означает, что без обеспечения полноценного мозгового кровотока и метаболизма эффективность лекарственных препаратов будет низкой.

Базисная терапия ХНМК включает в себя модификацию ФР, антигипертензивную, гиполипидемическую и антитромботическую терапию. Для успешного подбора базисной терапии необходимо определить основное заболевание, ставшее причиной нарушения мозгового кровообращения. Это особенно важно на начальных стадиях заболевания, когда один фактор является причиной развития поражения ГМ. Однако в развёрнутой стадии заболевания один из факторов также может превалировать и являться причиной прогрессирования всех соответствующих синдромов. Пациенту нужно объяснить, какие препараты ему назначены и каков механизм их действия. Нужно указать, что эффект некоторых препаратов невозможно почувствовать сразу, т.к. он проявляется в сдерживании прогрессирования депрессии и КН. Назначая антитромботическую терапию, необходимо отдельно обращать внимание пациентов на важность регулярного приёма лекарств [26]. Пропуск приёма препаратов может привести к неэффективности терапии и развитию нового инсульта. «Лекарственные каникулы» и пропуск приёма лекарств — самостоятельный ФР инсульта.

Лечение когнитивных нарушений

При сосудистой и смешанной деменции с симптоматической целью успешно применяются ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы (галантамин, ривастигмин, донепезил) и обратимый блокатор NMDA-рецепторов мемантин [19, 21]. Отсутствуют однозначные рекомендации в отношении терапии сосудистых недементных (лёгких и умеренных) КН. Предлагаются разные терапевтические подходы. С нашей точки зрения, обоснованным является использование препаратов, исходя из нейрохимических механизмов, лежащих в основе развития сосудистых КН. Известно, что одним из наиболее важных для когнитивных процессов медиатором является ацетилхолин. Показано, что ацетилхолинергическая недостаточность в значительной степени коррелирует с общей выраженностью КН. Дефицит ацетилхолина, основным источником которого являются медиобазальные отделы лобных долей (их структуры проецируются в зону гиппокампа и теменно-височные области ГМ), приводит к повышенной отвлекаемости и плохому запоминанию новой информации. Медиатор дофамина вырабатывается в вентральной части покрышки ствола мозга, структуры которого проецируются в лимбическую систему и префронтальную кору лобных долей. Его дефицит вызывает, прежде всего, нейродинамические нарушения и расстройства исполнительных функций. Оба механизма развития нарушений познавательных функций реализуются при сосудистых КН.

Нейропротективная терапия

Несмотря на большое количество исследований, посвящённых данной проблеме, в настоящее время имеется очень мало препаратов с доказанным нейропротективным действием, которые продемонстрировали эффективность в крупных исследованиях [22]. В России сложилась особая ситуация: при различных клинических синдромах широко используются препараты, относящиеся к группе нейропротекторов, но большая часть этих препаратов не исследованы по правилам качественной клинической практики — Good Clinical Practice (GCP). Нередко врачи назначают по несколько нейропротекторов, хотя исследований, демонстрирующих возможность использования нескольких препаратов, нет. Очень часто эти препараты назначают в ущерб вторичной профилактике. Необоснованное и некорректное использование препаратов может привести к полипрагмазии и опасно для пожилых пациентов. При взвешенном и рациональном подходе назначение нейропротекторов может быть эффективным как при острых нарушениях мозгового кровообращения, так и при ХНМК.

Особенностью действия нейропротекторов является зависимость их эффекта от перфузии мозга. Если перфузия мозга снижена, препарат может не попасть в зону ишемии и не оказать действия. Поэтому первостепенная задача лечения ХНМК — выявление причин нарушения перфузии и их устранение. Второй особенностью действия нейропротекторов является зависимость эффекта от повреждающего фактора. Эти препараты наиболее эффективны во время действия повреждающего фактора, т.е. следует выявлять ситуации риска и назначать нейропротекторы для уменьшения повреждения.

Одним из наиболее исследованных препаратов группы нейропротекторов является цитиколин (Цераксон), обладающий мультимодальными нейропротективными и нейрорепаративными эффектами [32]. Проведено множество клинических испытаний цитиколина у пациентов с ХНМК, в том числе испытания по правилам GCP с оценкой его влияния на сосудистые КН разной степени выраженности — от лёгких до тяжёлых. Метаанализ 10 исследований, в которых изучали действие цитиколина на показатели памяти у 924 пожилых пациентов, показал статистически значимый суммарный эффект препарата. Метаанализ 6 исследований, выполненных по правилам GCP, в которых приведены результаты тестирования памяти у 675 пациентов с когнитивным дефицитом, связанным с ХНМК, выявил однородные результаты: статистически значимое положительное действие цитиколина на память. Состояние поведенческой сферы оценивали с помощью 5 разных шкал в 8 исследованиях, включавших 844 пациентов: установлено положительное действие цитиколина на мнестическую функцию и глобальную оценку состояния [29]. Таким образом, имеются убедительные доказательства эффективности препарата в отношении основных симптомов ХНМК у тысячи пациентов.

В фундаментальных исследованиях с помощью методов магнитно-резонансной спектроскопии показано, что цитиколин активирует синтез фосфатидилхолина, являющегося основным структурным компонентом клеточных мембран, в том числе и нейрональных. Препарат также улучшает церебральный энергетический метаболизм, повышает уровень ацетилхолина и эффективность холинергической передачи в целом, что является ключевым в восстановлении и улучшении когнитивных способностей у пожилых пациентов. Кроме того, установлена эффективность препарата в предупреждении КН после первичного ишемического инсульта [17]. Эффективность Цераксона при острых сосудистых катастрофах не вызывает сомнения. Это первый препарат с доказанной эффективностью в остром периоде ИИ, признанный многими медицинскими центрами мира, и единственный препарат, кото-

рый упоминается в Европейских рекомендациях по лечению инсульта [22].

Для лечения ХНМК и профилактики КН целесообразно использовать Цераксон в виде раствора для перорального применения по 2 мл (200 мг) 3 раза в день. Для формирования стойкого нейропротективного ответа курс терапии должен составлять не менее 1 месяца. Применять Цераксон можно длительно в течение нескольких месяцев. Препарат хорошо переносится пожилыми больными и не вызывает нежелательных реакций, требующих отмены лечения при длительном приеме. В ряде случаев препарат может оказывать стимулирующее действие, поэтому предпочтительно вводить его не позже 18.00 [29]. При острых состояниях терапию Цераксоном следует начать как можно раньше по 1 г 2 раза в сутки внутривенно в течение 14 дней, а затем 1 г 2 раза в сутки внутримышечно. После чего возможен переход на пероральный приём препарата. Максимальная суточная доза не должна превышать 2 г [29].

Эффективность нейропротекции будет выше, если чётко определены её цели. Во-первых, нейропротекторы целесообразно использовать при КН для торможения их прогрессирования. В данном случае причиной КН, как указывалось выше, могут быть различные соматические факторы: перепады АД, декомпенсация почечной недостаточности или ХСН, инфекция и др. Эти факторы могут нарушать перфузию мозга. Такой ишемический процесс может продолжаться длительно и впоследствии привести к дегенерации. Поэтому при прогрессировании КН необходимы длительные курсы нейропротективной терапии. Предпочтительнее использовать препараты в пероральной форме в течение нескольких недель или месяцев. Также обосновано назначение в начале терапии инфузионного курса нейропротективного препарата в течение 10–20 дней с последующим длительным его пероральным приёмом.

Во-вторых, использование нейропротекторов целесообразно для профилактики повреждения мозга у пациентов с ХНМК. Как показывают наши экспериментальные исследования [14, 15], нейропротекторы, назначенные в профилактическом режиме, более эффективны. Поскольку мозговое кровообращение может быть нарушено в ряде клинических ситуаций (фибрилляция предсердий, пневмония, гипертонический криз, инфаркт миокарда, декомпенсация сахарного диабета и др.), целесообразно профилактическое назначение нейропротекторов — до появления симптомов.

В-третьих, нейропротекторы необходимо использовать для профилактики инсульта у пациентов, которым предстоит операция. Хирургическое вмешательство — значимый ФР инсульта и послеопе-

рационных КН [16]. Особенно это касается пациентов с ХНМК, у которых вероятность развития КН выше, чем у здоровых [16]. Высокий риск периперационного инсульта вызван гипоперфузией, связанной с этапами хирургического вмешательства. Одним из этапов операции при каротидном атеросклерозе является окклюзия сонной артерии на несколько минут, а при стентировании и ангиопластике мозговых сосудов может возникать большое количество артерио-артериальных атеро- и тромбоэмболий. При операции на сердце с применением аппаратов искусственного кровообращения происходит снижение среднего системного АД до 60–90 мм рт. ст., при стенозе церебральных сосудов или нарушенной ауторегуляции мозгового кровотока может развиваться одна из форм повреждения мозга. Таким образом, пациенты, у которых планируется операция, входят в группу риска в отношении ишемического поражения ГМ и могут быть кандидатами для проведения нейропротективной профилактики. Использование нейропротекторов может снизить количество осложнений после операции.

В-четвёртых, нейропротекторы можно использовать для профилактики инсульта у пациентов с высоким сосудистым риском, либо при наличии ТИА, либо при наличии церебрального артериального стеноза. Пока в России существует система квот, пациенты со стенозом сонных артерий будут ждать операции несколько недель. В этот период пациенту следует назначить нейропротекторы. Пациентам с ТИА и атеросклерозом может быть рекомендовано носить с собой нейропротекторы, например Цераксон.

В-пятых, нейропротекторы могут быть назначены при проведении реабилитации для стимулирования репаративных процессов и скорейшего функционального восстановления.

Таким образом, ХНМК — синдром поражения ГМ, вызванный сосудистыми ФР, при котором в качестве повреждения выступают как ишемическое поражение, так и дегенеративные процессы. Среди проявлений ХНМК — КН, аффективные расстройства и очаговые синдромы, которые требуют комплексного подхода при подборе профилактической, психотропной и нейропротективной терапии. Таким образом, синдром ХНМК является собирательным понятием и не может рассматриваться как отдельная нозологическая единица. Необходимы даль-

Цераксон®

ЦИТИКОЛИН

НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ



Инновационный нейропротектор с высокой степенью эффективности

- Уменьшает объем поражения мозга при ишемическом инсульте¹
- Способствует восстановлению неврологических нарушений при инсульте и черепно-мозговых травмах²
- Улучшает когнитивную функцию³

Сокращенная информация по назначению: Цераксон (Ceraxon). Регистрационный номер ЛСР 000089. МНН: цитиколин. Ампулы 4 мл по 500 мг или по 1000 мг, раствор для приема внутрь 30 мл (100 мг/мл). Показания к применению: острый период ишемического инсульта (в составе комплексной терапии), восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов, черепно-мозговая травма (ЧМТ), острый (в составе комплексной терапии) и восстановительный период, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга. **Противопоказания:** не следует назначать больным с выраженной ваготонией (преобладание тонуса парасимпатической части вегетативной нервной системы) и при гиперчувствительности к любому из компонентов препарата. В связи с отсутствием достаточных клинических данных не рекомендуется применять у детей до 18 лет. **Способ применения и дозы:** препарат назначают внутривенно и внутримышечно. Внутривенно препарат назначают в форме медленной внутривенной инъекции. Острый период ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы (ЧМТ) — 1000 мг каждые 12 ч с первых суток постановки диагноза, длительность курса не менее 6 недель. Восстановительный период ишемического, геморрагического инсультов и ЧМТ, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга — по 500–2000 мг в день. Дозировка и длительность лечения — в зависимости от тяжести симптомов заболевания. **Побочное действие:** редко аллергические реакции, кратковременное изменение артериального давления. Полная информация по препарату и противопоказаниям содержится в инструкции по медицинскому применению.

1. Andersen M., Overgaard K., Meden P. et al. Stroke 1999; 30: 1464–1471.
2. Tazaki Y., Sakai F., Otomo E. et al. Stroke 1988; 19: 211–216.
3. Spiers P.A., Myers D., Hochanadel G.S. et al. Arch Neurol 1996; 53: 441–448.

нейшие исследования ХНМК и выделение определённых синдромов, ассоциированных с ФР и клиническими проявлениями (например, КН у пациентов с гипертонической болезнью, депрессивный синдром у пациентов с мерцательной аритмией и др.). В каждой такой клинической ситуации следует изучить патогенез и подобрать эффективную терапию и методы профилактики, исходя из механизмов, лежащих в основе выявляемых нарушений.

А

Список литературы

1. Гудкова В.В., Стаховская Л.В. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения // Справочник поликлинического врача. 2004. № 5. С. 47–51.
2. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Под ред. Н.Н. Яхно. М., 2002. 85 с.
3. Дамулин И.В. Лёгкие когнитивные нарушения сосудистого генеза. Методическое пособие. М., 2006. 39 с.
4. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. М.: Медицина, 2005. С. 231–302.
5. Захаров В.В. Нарушения когнитивных функций как медико-социальная проблема // Доктор.Ру. 2006. № 5(30). С. 5.
6. Захаров В.В., Громова Д.О. Клиника, диагностика и лечение артериальной недостаточности головного мозга // Русский медицинский журнал. 2013. № 21(10). С. 499–503.
7. Захаров В.В., Локшина А.Б. Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии // Русский медицинский журнал. 2009. № 17(20). С. 1325–1329.
8. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. М., 2005. 71 с.
9. Краснов В.С. Когнитивные функции и мозговой кровоток у пациентов с систолической хронической сердечной недостаточностью. Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2012.
10. Мельникова Е.В., Шмонин А.А. Нейропротекция при ишемии головного мозга // Фарматека. 2012. № 9(242). С. 36–42.
11. Одинак М.М., Емелин А.Ю., Коваленко П.А. и др. Нарушение когнитивных функций при сосудистых поражениях головного мозга в практике военного невролога // Военно-медицинский журнал. 2009. № 330(4). С. 32–40.
12. Скоромец А.А., Мельникова Е.В., Чурилова И.В., Шмонин А.А. Многофакторная нейропротекция при ишемическом инсульте (клинико-экспериментальное исследование) // Врач. 2009. № 2. С. 26–30.
13. Шмонин А.А. Эндогенная нейропротекция при ишемии мозга: эритропоэтин пре- и посткондиционирование. Германия: LAP Lambert Academic Publishing. 2012. 164 с.
14. Шмонин А.А., Мельникова Е.В., Власов Т.Д. Эндогенная защита при ишемическом повреждении мозга // Медлайн-экспресс. 2011. № 1. С. 46–51.
15. Шмонин А.А., Мельникова Е.В., Чурилова И.В., Власов Т.Д. Экспериментальное исследование нейропротективных свойств альфа-липоевой кислоты и супероксиддисмутазы при ишемии мозга у крыс // Росс. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. 2011. № 97(1). С. 65–71.
16. Шнайдер Н.А. Неврологические осложнения общей анестезии. 2-е издание. М.: Медика, 2009. 280 с.
17. Alvarez-Sabin J., Ortega G., Jacas C. et al. Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment // Cerebrovasc Dis. 2013. Vol. 35, № 2. P. 146–154.
18. Athilingam P., King K.B. Heart and brain matters in heart failure: a literature review // JNY State Nurses assoc. 2007. Vol. 38, № 2. P. 13–19.
19. Bremner J.D., Innis R.B., Southwick S.M. et al. Decreased benzodiazepine receptor binding in prefrontal cortex in combat-related posttraumatic stress disorder // Am. J. Psychiatry. 2000. Vol. 157, № 7. P. 1120–1126.
20. Bremner J.D., Narayan M., Anderson E.R. et al. Hippocampal volume reduction in major depression // Am. J. Psychiatry. 2000. Vol. 157, № 1. P. 115–118.
21. Clark L.A., Watson D. Tripartite model of anxiety and depression: psychometric evidence and taxonomic implications // J. Abnorm. Psychol. 1991. Vol. 100, № 3. P. 316–336.
22. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008 // Cerebrovasc Dis. 2008. Vol. 25, № 5. P. 457–507.
23. Hachinski V.C. Vascular dementia: radical redefinition. In Vascular dementia: ethiology, pathogenesis and clinical aspects / L.A. Carlson, S.G. Gottfries, B. Winblad, editors. Basel ETC: S. Karger, 1994. P. 2–4.
24. Hachinski V.C., Lassen N.A., Marshall Y. Multi-infarct dementia: a cause of mental deterioration in the elderly // Lancet. 1974. Vol. 2, № 7874. P. 207–210.
25. Hamidi M., Drevets W.C., Price J.L. Glial reduction in amygdala in major depressive disorder is due to oligodendrocytes // Biol. Psychiatry. 2004. Vol. 55, № 6. P. 563–569.
26. Lip G.Y., Bongiorni M.G., Dobrea D. et al. Scientific Initiative Committee, European Heart Rhythm Association. Novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: results of the European Heart Rhythm Association survey // Europace. 2013. Vol. 15, № 10. P. 1526–1532.
27. Rajkowska G., Miguel-Hidalgo J.J., Wei J. et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression // Biol. Psychiatry. 1999. Vol. 45, № 9. P. 1085–1098.
28. Roman G.C., Sachdev P., Royall D.R. et al. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia // J. Neurol. Sci. 2004. Vol. 226, № 1–2. P. 81–87.
29. Secades J.J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update // Rev. Neurol. 2011. Vol. 52, № 2. P. 1–62.
30. Sheline Y.I. Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain // Biol. Psychiatry. 2003. Vol. 54, № 3. P. 338–352.
31. Stahl S.M. Essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications. 2nd ed. New York: Cambridge University Press, 2008. 601 p.
32. Turkkan A., Alkan T., Goren B. et al. Citicoline and postconditioning provides neuroprotection in a rat model of ischemic spinal cord injury // Acta Neurochir (Wien). 2010. Vol. 152, № 6. P. 1033–1042.