



# Урологія

# Нефрологія

# Андрологія



№ 1-2 (26-27)

10 200 примірників\*

Передплатний індекс 86683



Доктор медицини, доцент

**Zsolt Kora**

**Інфекції та чоловіче безпліддя**

Читайте на сторінці **14**



Доктор медицини, професор

**Selahittin Çayan**

**Варикоцеле у підлітків: лікувати чи не лікувати?**

Читайте на сторінці **14**



Доктор медичних наук, професор

**Микола Бойко**

**Збільшення статевого члена**

Читайте на сторінці **15**



Доктор медичних наук, професор

**Олександр Шуляк**

**Можливості терапії раку передміхурової залози 2022**

Читайте на сторінці **10**

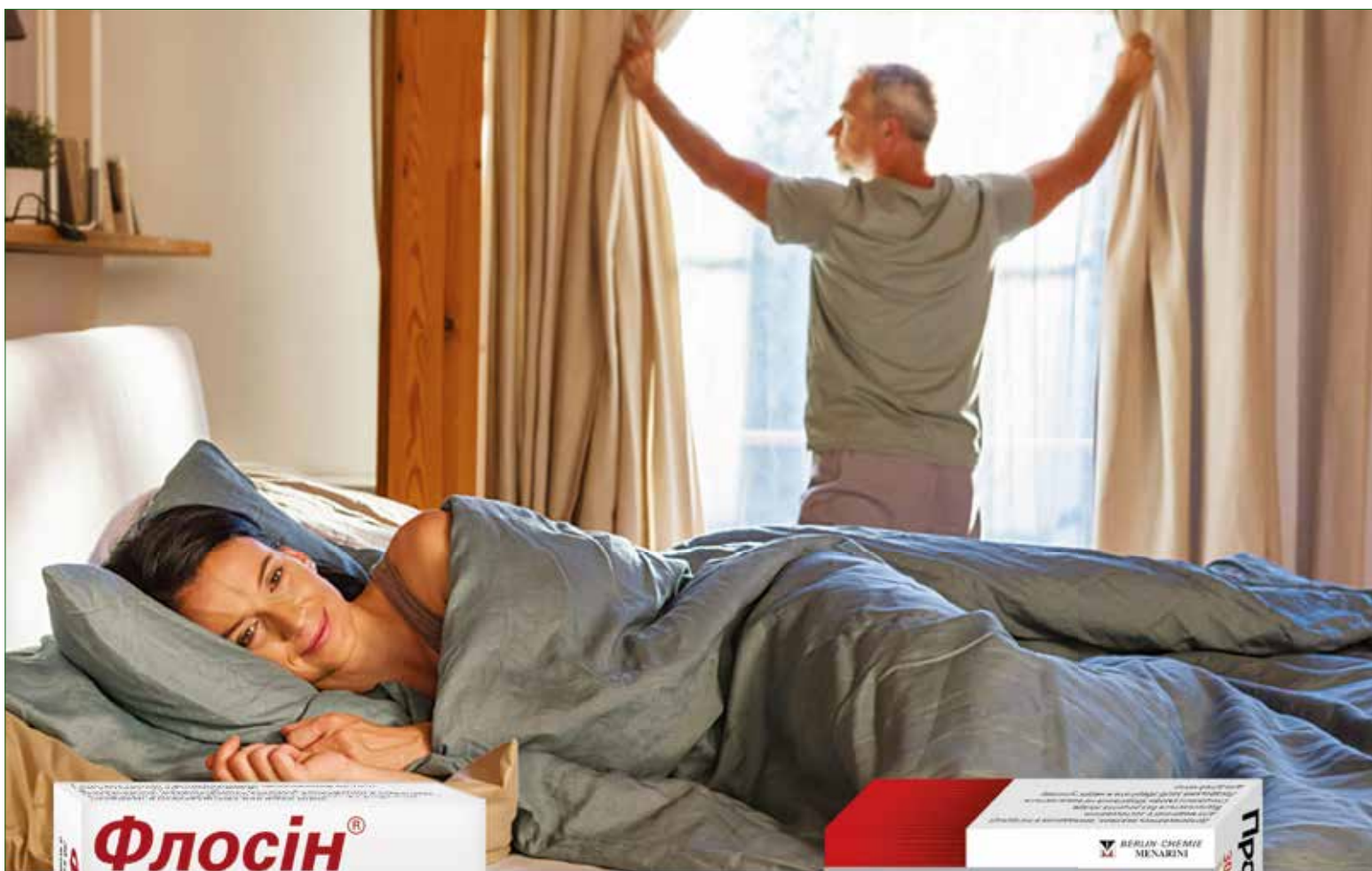


Кандидат медичних наук, доцент

**Віктор Горовий**

**Клініко-анатомічне обґрунтування доцільності одномоментної залобкової простатектомії та симультанної передочеревинної герніопластики у хворих на доброякісну гіперплазію простати й пахвинну грижу**

Читайте на сторінці **18**



## Флосін<sup>®</sup>

тамсулозину гідрохлориду 0,4 мг

Лікування функціональних розладів з боку нижніх сечовивідних шляхів при доброякісній гіперплазії передміхурової залози<sup>1</sup>

- Швидкий початок дії<sup>2</sup>
- Уроселективний<sup>3</sup>: не викликає клінічно значущого зниження АТ<sup>1</sup>
- Діє цілодобово<sup>1</sup>

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ФЛОСІН<sup>®</sup> (FLOSIN<sup>®</sup>)<sup>1</sup>

**ЛІКАРСЬКА ФОРМА.** Капсули тверді з модифікованим вивільненням. **ПОКАЗАННЯ.** Лікування функціональних розладів з боку нижніх сечовивідних шляхів при доброякісній гіперплазії передміхурової залози. **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Підвищена чутливість до діючої речовини, включаючи медикаментозно-індукований ангіонабряк, або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу; наявність в анамнезі ортостатичної гіпотензії; тяжка печінкова недостатність. **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ.** Одна капсула щодня, яку приймають після сніданку або першого вживання їжі за день. **ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ:** запаморочення, головний біль, непритомність, відчуття серцебиття, ортостатична гіпотензія; риніт; запор, діарея, нудота, блювання; висипання, свербіж, кропив'янка, ангіонабряк; розлади еякуляції, включаючи ретроградну еякуляцію і недостатність еякуляції, пріапізмі; астенія та інші. **КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ.** За рецептом.

**ВИРОБНИК.** Менаріні-Фон Хейден ГмБХ. **МІСЦЕЗНАХОДЖЕННЯ.** Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

<sup>1</sup>Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу ФЛОСІН<sup>®</sup>, затвердженою наказом МОЗ України № 1635 від 07.09.2018, а саме з повним переліком побічних ефектів, особливостей застосування, способом застосування та дозами.

**1.** Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ФЛОСІН<sup>®</sup>, затверджена наказом МОЗ України № 1635 від 07.09.2018, Р.П. № UA/8350/01/01. **2.** Lepor H. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Tamsulosin Investigator Group//Urology. 1998. Jun; 51(6):892-900. **3.** Lowe FC. Summary of Clinical Experiences With Tamsulosin for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. Reviews in Urology. 2005;7(Suppl 4):S13-S21. **4.** Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПРОСТАМОЛ<sup>®</sup> УНО, затверджена наказом МОЗ України № 2374 від 28.10.2021, Р.П. № UA/10417/01/01.

<sup>2</sup>Фармакологічні властивості.

За додатковою інформацією щодо лікарських засобів звертатися до Представництва «Берлін-Хемі / А. Менаріні Україна ГмБХ». м. Київ, 02098, вул. Березняківська, 29. Тел.: +38 (044) 494 33 88. Факс: +38 (044) 494 33 89. Інформація про лікарські засоби. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. UA-Pro-25-2021-V1-Press. Останній перегляд 29.11.2021.



## Простамол<sup>®</sup> УНО

густого спиртового екстракту із плодів пальми пихкосоїдної (Serenoa repens) 320 мг

Лікування дорослих чоловіків із утрудненим сечовипусканням при доброякісній гіперплазії передміхурової залози I та II стадії за класифікацією Alken<sup>4</sup>

- Гальмування росту тканин передміхурової залози<sup>4\*</sup>
- Зменшення розладів сечовипускання<sup>4</sup>
- Протизапальна і протинабрякова дія<sup>4\*</sup>
- Не впливає на статеву функцію<sup>4</sup>

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ПРОСТАМОЛ<sup>®</sup> УНО (PROSTAMOL<sup>®</sup> UNO)<sup>4</sup>

**ЛІКАРСЬКА ФОРМА.** Капсули м'які. **ПОКАЗАННЯ.** Простамол<sup>®</sup> УНО застосовується для лікування дорослих чоловіків із утрудненим сечовипусканням при доброякісній гіперплазії передміхурової залози I та II стадії за класифікацією Alken. **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших допоміжних речовин. **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ.** Дозування. Простамол<sup>®</sup> УНО приймають по 1 м'якій капсулі 1 раз на добу в один і той же час. **ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ:** нечасто – нудота, блювання, діарея, біль у животі (особливо при прийомі препарату натще); частота невідома – алергічні реакції або реакції гіперчутливості, головний біль. **КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ.** Без рецепта.

**ВИРОБНИК.** БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. **МІСЦЕЗНАХОДЖЕННЯ.** Глінікер Берг 125, 12489 Берлін, Німеччина.

<sup>4</sup>Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу ПРОСТАМОЛ<sup>®</sup> УНО, затвердженою наказом МОЗ України № 2374 від 28.10.2021, а саме з повним переліком побічних ефектів, особливостей застосування, способом застосування та дозами.



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**



# НЕОСПАСТИЛ®

## НЕОСПАСІННЯ

від сильного спазму та болю\*

### ЄДИНА ТА УНІКАЛЬНА КОМБІНАЦІЯ

кеторолаку та 2-х засобів із спазмолітичним ефектом на фармацевтичному ринку України<sup>1</sup>



- Вплив на біль та спазм **в одній ампулі**<sup>4</sup>
- Тривалість анальгетичної дії до **12 годин**<sup>3</sup>
- Доведена **висока ефективність** в лікуванні ниркової кольки<sup>2</sup>

**Склад діючих речовин:** в 1 ампулі міститься кеторолаку трометаміну 30 мг, пітофенону гідрохлориду 10 мг, фенпіверинію броміду 0,1 мг; **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій; **Фармакотерапевтична група.** Спазмолітичні засоби в комбінації з анальгетиками. Код АТХ А03D А02. **Показання.** Для короточасного симптоматичного лікування помірного та сильного больового синдрому: при спазмах гладкої мускулатури внутрішніх органів (ниркова колька, спазми сечового міхура і сечовивідних шляхів, печінкова колька, спазми шлунка і кишечника, спастична дискінезія жовчних шляхів); як допоміжний засіб для послаблення вісцерального болю після діагностичних процедур. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до кеторолаку, фенпіверинію, пітофенону або до будь-якого компонента лікарського засобу; активна пептична виразка, нещодавня шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, виразкова хвороба або шлунково-кишкова кровотеча в анамнезі; бронхіальна астма, риніт, ангіоневротичний набряк або кропив'янка, спричинені застосуванням ацетилсаліцилової кислоти або іншими нестероїдними протизапальними засобами (через можливість виникнення тяжких анафілактичних реакцій); бронхіальна астма в анамнезі; повний або частковий синдром носових поліпів, ангіоневротичний набряк або бронхоспазм; не застосовувати як анальгезуючий засіб перед і під час оперативного втручання, маніпуляцій на коронарних судинах; не застосовувати пацієнтам, у яких було оперативне втручання з високим ризиком крововиливу або неповної зупинки кровотечі, та пацієнтам, які отримують антикоагулянти, включаючи варфарин або гепарин в низьких дозах (2500-5000 одиниць кожні 12 годин); тяжка серцева недостатність; тяжка печінкова недостатність; помірна/тяжка ниркова недостатність (концентрація креатиніну в сироватці крові більше 160 мкмоль/л); підозрювана або підтверджена цереброваскулярна кровотеча, геморагічний діатез, включаючи порушення згортання крові, високий ризик кровотечі; одночасне лікування ацетилсаліциловою кислотою або іншими нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ) (включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2), пентоксифіліном, пробенецидом або солями літію; гіповолемія, дегідратація з ризиком ниркової недостатності внаслідок зменшення об'єму рідини; перейми та пологи; аденома передміхурової залози II і III ступеня; атонія жовчного і сечового міхура; тахіаритмія; колаптоїдний стан; закритокутова глаукома; непрохідність шлунково-кишкового тракту і мегаколон; протипоказане епідуральне або інтратекальне введення лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза лікарського засобу Неоспастил® становить 1 мл – 2 мл (15-30 мг в перерахунку на кеторолаку трометамін) кожні 8 годин. Слід призначати мінімальну ефективну дозу. Максимальна тривалість лікування не повинна перевищувати 2 дні. **Побічні реакції.** З боку шлунково-кишкового тракту: сухість у роті, відчуття дискомфорту в животі, відчуття переповнення шлунка, нудота, диспепсія, зміна відчуття смаку, анорексія, шлунково-кишковий біль, біль в епігастрії, діарея, рідше – метеоризм, відрижка, блювання, запор, ерозивно-виразкові зміни, в тому числі кровотечі та перфорації шлунково-кишкового тракту, іноді летальні (особливо у пацієнтів похилого віку), блювання кров'ю, гастрит, пептична виразка, панкреатит, мелена, кровотеча з прямої кишки, виразковий стоматит, езофагіт, загострення хвороби Крона і коліту. З боку печінки і жовчовивідних шляхів: дуже рідко порушення функції печінки, печінкова недостатність, жовтяниця, гепатит, підвищення активності печінкових трансаміназ. З боку центральної і периферичної нервової системи: головний біль, запаморочення, підвищена стомлюваність, слабкість, дратівливість, відчуття сухості в роті, підвищене відчуття спраги, нервозність, неспокій, сплутаність свідомості, парестезії, функціональні порушення, незвичайні сновидіння, депресія, сонливість, порушення сну, безсоння, порушення концентрації уваги, ейфорія, гіперактивність, галюцинації, марення, гіперкінезія, збудливість, судоми, психотичні реакції, патологічні думки, асептичний менінгіт (з відповідною симптоматикою), ригідність м'язів потилиці, відчуття тривоги, вертиго, дезорієнтація, розлади мислення. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від 2°C до 8°C. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційне посвідчення МОЗ України UA/18292/01/01

1. За даними державного реєстру лікарських засобів України станом на вересень 2020 р. 2. За результатами клінічного дослідження Неоспастил® data on file. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Неоспастил. 4. Мається на увазі анальгезуюча дія кеторолаку трометаміну та спазмолітичні дії пітофенону гідрохлориду та фенпіверинію броміду. \*Мається на увазі лікування короточасного симптоматичного лікування помірного та сильного больового синдрому при спазмах гладкої мускулатури внутрішніх органів: ниркова колька, спазми сечового міхура і сечовивідних шляхів, печінкова колька, спазми шлунку і кишечника, спастична дискінезія жовчних шляхів.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Неоспастил®

Інформація призначена виключно для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

 ДАРНИЦЯ



**В.В. Спиридоненко**, к. мед. н., доцент, старший науковий співробітник відділення сексопатології та андрології  
ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

# Доброякісна гіперплазія передміхурової залози у практиці сімейного лікаря

**У статті описано тактику ведення сімейним лікарем хворих урологічного профілю, зокрема з доброякісною гіперплазією передміхурової залози. Обґрунтовано доцільність призначення екстракту *Serenoa repens* у пацієнтів із легкими й помірними симптомами нижніх сечових шляхів із метою високоефективної та безпечної профілактики подальшого розвитку захворювання та його ускладнень. У разі наявності більш вираженої симптоматики або її посилення рекомендовано включення до схеми лікування селективного  $\alpha$ -адреноблокатора тамсулозину.**

**Ключові слова:** доброякісна гіперплазія передміхурової залози, симптоми нижніх сечових шляхів, гостра затримка сечі, екстракт *Serenoa repens*, тамсулозин.



В. В. Спиридоненко

Сьогодні медичній спільноті в Україні надано широких повноважень у клінічній практиці, але лікувальний потенціал стає все більш звуженим за рахунок введення уніфікованих медичних стандартів. Сформовані лікувальні моделі сімейної медицини із широкими повноваженнями лікаря є позитивним наслідком інтеграції з європейською та світовою медициною. Найбільш пріоритетним напрямком сімейної медицини є профілактика різних категорій захворювань. Обізнаність сімейного лікаря у контексті курації чоловіків віком старше 50 років потребує певних знань в урологічній патології. Часто саме обстеження сімейного лікаря дає змогу вчасно визначити такі патологічні стани, як гіперазотемія, високий рівень простат-специфічного антигена (ПСА), хронічна ретенція сечі, інфекції сечових шляхів та ін.

Як правило, порушення сечовипускання й еректильної функції вважаються притаманними чоловікам похилого віку, однак останнім часом вони набули поширення серед осіб середнього віку. Еректильна дисфункція зазвичай не призводить до гострого розладу, який потребує заходів невідкладної допомоги, натомість як гостра затримка сечі (ГЗС) є найбільш показовим і частим гострим станом у чоловіків. Останній вважається ускладненням хронічного гіперпластичного (або запального) захворювання передміхурової залози і може становити реальну загрозу здоров'ю, потребуючи при цьому негайного втручання. Саме ГЗС як класичне ускладнення доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) є найбільш поширеною скаргою урологічного профілю у чоловіків, із якою можуть стикатися сімейні лікарі. Тактикою останніх зазвичай є скерування хворих до спеціалізованих клінік, і край рідко сімейний лікар сам проводить катетеризацію сечового міхура. Профілактика таких ускладнень потребує вчасного виявлення причини та призначення лікувально-профілактичних заходів, які мають на меті запобігти розвитку ГЗС.

Рівень захворюваності на ДГПЗ в Україні демонструє незначне поступове зростання (у середньому – 120,6 чоловіка на 100 тис. осіб працездатного віку), що вкупі з низьким охопленням населення диспансеризацією (не більше 45%) окреслює актуальність даного питання [1]. Дотримання критеріїв диспансерного нагляду за умов воєнного стану в Україні є ускладненим. На виявлення цієї патології також впливає особливість надання медичної допомоги в умовах медичної реформи у вигляді спостереження сімейним лікарем із плановим оглядом у фахівця.

ДГПЗ є типовим віковим захворюванням і характеризується формуванням компенсаторно-гіперпластичних процесів у структурах переважно парауретральних залоз простатичного відділу уретри з ознаками стійкого порушення сечовипускання. Симптоми нижніх сечових шляхів (СНСШ, старий термін – «дизуричні розлади»), які виникають у чоловіків віком 20-30 років, зазвичай мають інфекційно-запальний генез і переважно зумовлені інфекціями, що передаються статевим шляхом. СНСШ є ознакою хронічного простатиту, який згідно із прийнятим модусом класифікується за нозологіями Національного інституту охорони здоров'я США: «НІН ІІА – хронічний бактеріальний простатит», «НІН ІІВ – хронічний абактеріальний простатит» та «простатодія».

Поширення захворюваності на ДГПЗ є характерним для вікового контингенту чоловіків старше 50 років, хоча ініціалізація специфічних морфологічних змін у тканинах простато-везикулярного комплексу має місце уже в молодому віці. Формування клінічного та морфологічного компонентів ДГПЗ у кожного чоловіка є суто індивідуальним і складається із суми спадкових, фенотипічних, соціальних та психологічних факторів впливу на здоров'я [2, 3]. Основою патогенетичних розладів при ДГПЗ є доведений андрогензалежний характер гіпертрофічних процесів у центральній зоні передміхурової залози, де переважно розташовані парауретральні залози, як результат

компенсаторного, функціонально-морфологічного механізму формування вікового андрогенного дефіциту. Симптоматично це маніфестує порушенням функції нижніх сечових шляхів та розвитком СНСШ, що є неспецифічними й асоційованими з різною урологічною патологією.

Згідно із сучасною класифікацією, СНСШ поділяються на симптоми випорожнення (утруднений початок сечовипускання, слабкий і переривчастий струмінь сечі), симптоми накопичення (збільшення частоти сечовипускань вдень і/або вночі, позиви до сечовипускання) та симптоми після сечовипускання (відчуття неповного спорожнення, підтікання сечі після сечовипускання). За ступенем вираженості СНСШ, згідно з Міжнародною шкалою оцінки простатичних симптомів (IPSS), виділяють легкі/слабко виражені (0-7 балів), помірні (8-19 балів) і тяжкі (20-35 балів) симптоми.

Клінічні ситуації стосовно СНСШ у чоловіків, що виникають у практиці сімейного лікаря, потрібно кваліфікувати головним чином як наслідок морфо-функціональних порушень у простатичному відділі уретри різного генезу (інфекційного, запального, гіпертрофічного, пухлинного, літогенного), наявності специфічного запального процесу (інфекції, що передаються переважно статевим шляхом) у різних фазах, травматичного ушкодження уретри та деяких інших станів. Причому традиційні погляди на СНСШ у чоловіків як на ознаки так званого чиститу є абсолютно некоректними, оскільки, на відміну від жінок, ця нозологія у чоловіків не є поширеною й потребує діагностичної верифікації.

Основними симптомами при хронічному простатиті, ДГПЗ та раку передміхурової залози є безболісне (або із слабкими больовими відчуттями) прискорене сечовипускання іритативного (насилницького) характеру із малими порціями сечі, відчуття неповного спорожнення сечового міхура, слабкий напір струменя сечі. У разі тривалих розладів, коли є підозра на наявність ДГПЗ (або її прогресування), акт сечовипускання набуває обструктивного характеру, що проявляється потоншенням струменя сечі та відчуттям наявності залишкової сечі. Симптоми раку передміхурової залози часто є подібними до таких при ДГПЗ, а больовий синдром зосереджується у поперековій ділянці хребта. Зрідка у хворих на ДГПЗ можуть з'являтися домішки крові у сечі (макрогематурія), сеча стає каламутною та набуває різкого неприємного запаху.

Діагностичні заходи у сімейній амбулаторії, які можуть бути запропоновані хворим на ДГПЗ, є рутинними при цій нозології: визначення вмісту ПСА у плазмі крові (норма – 0-4 нг/л), проведення загального аналізу сечі (можуть діагностуватися слідові показники білка до 0,5 г/л, лейкоцитурія до рівня піурії, еритроцитурія, бактеріурія), ультрасонографія передміхурової залози трансабдомінальним або трансректальним способом (із визначенням її об'єму, описанням локалізації, характеру вузлів, наявності вогнищевих порушень ехогенності у різних зонах, визначення кількості залишкової сечі й конкрементів).

Після проведення цих процедур сімейний лікар може самостійно, користуючись чинними клінічними протоколами, встановити клінічний діагноз та призначити лікування. Разом із тим більшість хворих потребують огляду уролога з використанням спеціальних методів дослідження (ректальне обстеження; отримання матеріалу зі структури передміхурової залози у вигляді секрету з подальшим цитологічним або бактеріологічним дослідженням; урофлоурометрія, магнітно-резонансна томографія з контрастуванням та оцінкою ризику формування раку за системою PI-RADS; біопсія передміхурової залози). Результати вищевказаних діагностичних процедур вкупі з ретельно зібраними скаргами, анамнезом захворювання й оцінкою факторів впливу інших нозологій формують коректний діагноз захворювання передміхурової залози, а отже, і загальну концепцію консервативного лікування ДГПЗ.

Рекомендації Європейської асоціації урології (EAU) щодо лікування ДГПЗ чітко регламентовані згідно зі стадією захворювання, а патогенетична та симптоматична консервативна терапія передбачає використання декількох груп препаратів, а саме:

- селективних (тамсулозин, силодозин) і неселективних (доксазозин, теразозин, альфузозин)  $\alpha$ -адреноблокаторів;
- інгібіторів 5 $\alpha$ -редуктази (фінастерид, дутастерид);
- рослинних препаратів (на основі екстракту *Serenoa repens* та ін.).

Серед рослинних лікувальних засобів препарати на основі екстракту із плодів пальми *Serenoa repens* мають одну з найдовших історій використання при ДГПЗ та хронічному простатиті. Він є єдиним рослинним екстрактом, що рекомендований EAU у якості фітотерапії при легких і помірних симптомах ДГПЗ, та найбільш призначуваним у країнах Європи. На початкових стадіях ДГПЗ саме екстракту *Serenoa repens* віддають перевагу урологи США, країн Євросоюзу та Великої Британії, спираючись на результати мультицентрових досліджень у великих когортах із доведеним клінічним ефектом. Згідно з опитуванням серед німецьких практикуючих лікарів, частота використання рослинних екстрактів у терапії ДГПЗ сягає 61,6% від усіх призначень [4].

Головною моделлю профілактики розвитку ГЗС як найбільш загрозливого ускладнення ДГПЗ є призначення консервативного лікування після верифікації діагнозу. За наявності певних скарг і даних обстеження сімейний лікар може призначити екстракт із плодів пальми *Serenoa repens* у дозовій дозі 320 мг, що показало високий клінічний ефект протягом десятиріч і має потужну доказову базу ефективності за результатами мультицентрових плацебо-контрольованих досліджень [4, 5]. Тривале застосування екстракту *Serenoa repens* ( $\geq 2$  років) запобігало подальшому збільшенню об'єму передміхурової залози і знижувало частоту клінічного прогресування ДГПЗ у чоловіків із легкими симптомами інфравезикальної обструкції, на відміну від вичікувальної тактики [6, 7]. Екстракт *Serenoa repens* не чинить негативного впливу на сексуальну функцію чоловіків, а, навпаки, покращує її при довготривалому застосуванні [6].

Фармакологічний механізм дії фітостеролового екстракту плодів *Serenoa repens* полягає в наявності комбінованого впливу на ключові ланки патогенезу ДГПЗ із формуванням нижченаведених ефектів:

- пригнічення 5 $\alpha$ -редуктази 1-го і 2-го типів та гальмування зв'язування дигідротестостерону із цитозольними андрогенними рецепторами у клітинах передміхурової залози із впливом на андрогензалежний характер її росту;
- механізм інгібіції росту маси передміхурової залози за рахунок зв'язування пролактину з рецепторами у її структурах;
- антиестрогенний ефект;
- пригнічення проліферації епітеліальних клітин сприяє зниженню рівня епідермального фактора росту у хворих на ДГПЗ [8];
- пригнічення базального фактора росту з опосередкованим антиканцерогенним ефектом;
- протизапальна і протинабрякова дія за рахунок інгібіції синтезу простагландинів, метаболітів 5-оксигенази й арахідонової кислоти у тканинах простато-везикулярного комплексу, зниження рівнів активних кислотних радикалів у нейтрофілах [9].

Перше місце серед лікарських засобів на основі екстракту із плодів *Serenoa repens* в Україні займає препарат Простамол® Уно німецького виробника «Берлін-Хемі АГ». Простамол® Уно містить етанольний екстракт у дозі 320 мг у кожній капсулі й застосовується по 1 м'якій капсулі на добу, після їди. Понад 22 роки Простамол® Уно



**В.В. Спиридоненко**, к. мед. н., доцент, старший науковий співробітник відділення сексопатології та андрології  
ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

# Доброякісна гіперплазія передміхурової залози у практиці сімейного лікаря

Продовження. Початок на стор. 3.

призначається урологами України для лікування хворих на ДГПЗ та хронічний простатит і зарекомендував себе як ефективний та безпечний лікарський засіб. Простамол® Уно є добре вивченим препаратом у ході власних як короткотривалих, так і довгострокових (тривалістю до 15 років) плацебо-контрольованих та спостережних досліджень.

Потреба у включенні до схеми лікування селективного  $\alpha$ -адреноблокатора виникає у випадках значної втрати здатності детрузора до компенсації (помірні й тяжкі симптоми), із поглибленням вираженості СНСШ при необхідності профілактики розвитку ГЗС за таких клінічних умов [10]. Найбільш визнаним у світі препаратом цієї групи є селективний  $\alpha_1$ -адреноблокатор тамсулозин, ефективність якого у терапії ДГПЗ є високою. Специфічні  $\alpha$ -адренорецептори зосереджені у значній кількості у структурах шийки сечового міхура та передміхурової залози, тому їхня активність визначає тонус гладких м'язів детрузора. Встановлено здатність  $\alpha$ -адреноблокаторів пригнічувати динамічний гладком'язовий компонент автономної нервової системи сечового міхура зі зниженням опору уретри і збільшенням об'ємних показників потоку сечі під час сечовипускання [11, 12]. На відміну від синтетичних інгібіторів  $5\alpha$ -редуктази, препарати на основі екстракту *Serenoa repens* та  $\alpha$ -адреноблокатори не впливають на концентрацію сироваткового ПСА [13], що дозволяє контролювати цей показник у разі проведення комбінованої терапії зазначеними препаратами.

Пацієнти із ГЗС потребують оперативного лікування, оскільки катетеризація сечового міхура тривалістю >3 дні різко збільшує ризик розвитку гострих гнійних ускладнень із боку сечових шляхів. У таких випадках важливим профілактичним заходом є виявлення хронічної ретенції сечі та її ліквідація за допомогою послідовного консервативного лікування. Абсолютним показанням до оперативного лікування ДГПЗ є декомпенсація акту сечовипускання й розвиток ускладнень (гостра ретенція сечі, рецидивна макрогематурія, камені у сечовому міхурі тощо).

Оперативне лікування ДГПЗ передбачає використання інвазивних і малоінвазивних методик. До найменш інвазивних оперативних втручань відносять трансуретральну резекцію, фотоселективну лазерну вапоризацію або абляцію передміхурової залози, що вважається стандартом малоінвазивного лікування ДГПЗ. Сучасні дані вітчизняних дослідників вказують на певний позитивний досвід в ефективному лікуванні ДГПЗ із застосуванням вказаних високотехнологічних методів. Відновлення уродинаміки та повнота репарації тканин передміхурової залози у місці втручання вимагає проведення активної медикаментозної терапії у певні терміни з метою максимально повної ліквідації відповідних патологічних змін. Від комбінованої терапії у таких випадках очікується якнайшвидше позбавлення хворого від СНСШ та відновлення якості життя після малоінвазивної операції. Саме такі ефекти властиві препаратам на основі екстракту *Serenoa repens*, які володіють протизапальною та протинабряковою дією й призначаються у післяопераційному періоді впродовж >3 місяців.

Важливу роль у усуненні післяопераційних СНСШ відіграє селективний  $\alpha$ -адреноблокатор тамсулозин, терапія яким значно покращує стан хворого у перші тижні або місяці після операції. Вітчизняне дослідження ефективності й безпечності комбінованої терапії екстрактом *Serenoa repens* (Простамол® Уно, Берлін-Хемі АГ) та тамсулозином (Флосін®, Менаріні-Фон Хейден ГмбХ) у пацієнтів, яким із приводу ДГПЗ були проведені оперативні втручання (трансуретральна резекція та фотоселективна лазерна вапоризація передміхурової залози) [14, 15], встановило, що призначення такого виду терапії довгостроково (1 і 3 роки відповідно) було патогенетично обґрунтованим, високо-ефективним і безпечним, а також сприяло швидкій ліквідації іритативних й обструктивних симптомів із поліпшенням показника якості життя пацієнтів.

**Таким чином, ДГПЗ є найпоширенішим захворюванням серед чоловіків старше 50 років, з яким часто стикаються сімейні лікарі в умовах сучасної медичної реформи. Клінічними проявами ДГПЗ є СНСШ, які потрібно диференціювати з подібними симптомами, асоційованими з іншою**

урологічною патологією. Призначення екстракту *Serenoa repens* хворим із легкими й помірними симптомами ДГПЗ є сучасною високоефективною профілактикою подальшого розвитку захворювання та його ускладнень. Комплаєнтність такого лікування є високою за рахунок однократного прийому добової дози 320 мг. За наявності більш виражених СНСШ або їх посилення доцільно включати до схеми лікування селективний  $\alpha$ -адреноблокатор, який є швидкодіючим і високоефективним у зменшенні СНСШ тяжкого ступеня. Комбінована терапія з використанням екстракту *Serenoa repens* та селективного  $\alpha$ -адреноблокатора показана після оперативних втручань із приводу ДГПЗ для швидшого відновлення уродинаміки й поліпшення якості життя таких хворих.

## Література

1. Основні показники урологічної допомоги в Україні за 2014-2015 (відомче видання). – Київ, 2016. – 205 с.
2. Berges R.R., Pientka L., Hufner K. et al. (2001) Male lower urinary tract symptoms and related health care seeking in Germany // Eur. Urology. Vol. 39. – P. 682.
3. Горпинченко І.І., Гурженко Ю.Н., Клименко П.М., Шуляк А.В., Спиридоненко В.В. (2012) Исследование ПРОСПЕКТ II (Простамол: перспективы комбинированной терапии) при ДГПЗ // Здоровье мужчины. – № 1. – С. 56-60.
4. Aliaev I.G., Vinarov A.Z., Demidko I.L., Spivak L.G. (2013) The results of the 10-year study of efficacy and safety of *Serenoa repens* extract in patients at risk of progression of benign prostatic hyperplasia // Urologia, Jul-Aug;(4). – P. 32-6.
5. Горпинченко І.І., Гурженко Ю.М., Спиридоненко В.В. (2014) Сучасні дані про вплив хронічного запалення в патогенезі доброякісної гіперплазії передміхурової залози і раку передміхурової залози // Здоровье мужчины. – № 4. – С. 91-94.
6. Sinescu et al. Long-Term Efficacy of *Serenoa repens* Treatment in Patients with Mild and Moderate Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia. Urol Int 2011; 86:284-289.
7. Djavan et al. Progression delay in men with mild symptoms of bladder outlet obstruction: a comparative study of phytotherapy and watchful waiting. World J Urol (2005) 23: 253-256. 2. Sinescu et al. Urol Int 2011; 86:284-289.
8. De Marzo A.M. (2004) Pathological and molecular mechanisms of prostate cancerogenesis: implications for diagnosis, prevention and treatment // J Cell Biochem. – Vol. 91. – P. 459-477.
9. Переверзев А.С., Сергиенко Н.Ф. Аденома предстательной железы. – Киев, 1998. – 278 с.
10. Darren J. Hein (2019) Tamsulosin for Postoperative Urinary Retention Medscape Pharmacists® February 04, 2019 WebMD, LLC.
11. Lucas M.G., Stephenson T.P., Nargund V. (2005) Tamsulosin in the management of patients in acute urinary retention from benign prostatic hyperplasia. BJU Int. Feb;95 (3):354-7.
12. Dunn C.J., Matheson A., Faulds D.M. (2002) Tamsulosin: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the management of lower urinary tract symptoms. Drugs Aging.; 19 (2):135-61.
13. Vela-Navarrete R., Escibano-Burgos M., Farré A.L. et al. *Serenoa repens* treatment modifies bax/bcl-2 index expression and caspase-3 activity in prostatic tissue from patients with benign prostatic hyperplasia // J Urol. – 2005 Feb; V. 173(2). – P. 507-10.
14. Гурженко Ю.Н., Спиридоненко В.В., Тайсенюк Ф.З. (2016) Профілактика ускладнень після оперативного втручання по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Здоровье мужчины. – № 2 (57).
15. Горпинченко І.І., Гурженко Ю.М., Спиридоненко В.В., Ситенко А.М. (2017) Результаты комбинированного консервативного лечения после фотоселективной лазерной вапоризации предстательной железы по поводу ее доброкачественной гиперплазии // Здоровье мужчины. – № 4. – С. 43-47.

## КНИЖКОВА ПОЛИЦЯ



**Залобкова простатектомія в хірургічному лікуванні доброякісної гіперплазії простати / За ред. В.І. Горового, В.О. Шапринського, І.В. Барало, О.М. Капшук. — Вінниця: "Твори", 2021. — 336 с.**

Навчальний посібник висвітлює хірургічне лікування доброякісної гіперплазії простати відкритим залобковим (транскапсулярним) та малоінвазивними (лапароскопічна й роботизована залобкові простатектомії) доступами. Описані історичні аспекти становлення залобкової простатектомії, хірургічна анатомія простати, діагностика доброякісної гіперплазії простати та відбір хворих для залобкової простатектомії. Наведені методики гемостазу ложа простати при відкритій залобковій простатектомії та власні оригінальні способи. Висвітлена методика симультанної герніопластики та залобкової простатектомії у хворих на доброякісну гіперплазію простати та пахвинну грижу. Представлено ведення хворих на стаціонарному та амбулаторному етапах, можливі ускладнення та способи їх усунення. Висвітлені етапи підготовки хворих та методики лапароскопічної й роботизованої залобкової простатектомії. Пропонується для практичного використання урологам, хірургам, лікарям-слухачам факультетів післядипломної освіти, інтернам, а також студентам вищих медичних закладів III-IV рівнів акредитації.

**Навчальний посібник рекомендований до друку Вченою радою Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 7 від 26.11.2020 р.)**

Стосовно придбання посібника звертатися за тел.: (097) 751 81 53 з 21.00 до 22.00 щоденно.



## ЗМІСТ

## УРОЛОГІЯ

<b>Доброякісна гіперплазія передміхурової залози у практиці сімейного лікаря</b> В.В. Спиридоненко .....	3-4
<b>Застосування фіксованої комбінації кеторолаку трометаміну та компонентів зі спазмолітичною дією (Неоспастил®) для лікування ниркової кольки після проведення дистанційної літотрипсії у порівнянні з препаратом метамізолу в комбінації з компонентами зі спазмолітичним ефектом</b> С.О. Возіанов, А.О. Юрах, О.О. Шевчук .....	6-8
<b>Проблемні аспекти у терапії поширених урологічних захворювань</b> За матеріалами конференції P.J. van Leeuwen, O.B. Шуляк, Є.І. Афанас'єв, К.Р. Нуріманов, Р.Б. Савченко .....	10-11
<b>Сучасна концепція менеджменту чоловічого гіпогонадізму: ефективність замісної терапії тестостероном та контроль безпеки як головні пріоритети</b> .....	12-13
<b>Сучасні підходи до вирішення деяких проблем в урологічних пацієнтів</b> За матеріалами конференції Z. Kora, S. Çayan, M.I. Бойко .....	14-16
<b>Вплив ранньої та відтермінованої комбінованої терапії дутастеридом/ тамсулозином на ризик виникнення гострої затримки сечі та проведення хірургічного втручання у хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози</b> С. Д'Агате та співавт. ....	17
<b>Клініко-анатомічне обґрунтування доцільності одномоментної залобкової простатектомії та симультанної передочеревинної герніопластики у хворих на доброякісну гіперплазію простати й пахвинну грижу</b> В.І. Горовий, І.В. Барало, О.М. Капшук .....	18-21
<b>Гіпоспадія як прояв порушення статевого диференціювання. Клінічні випадки</b> За матеріалами конференції Н.Б. Зелінська .....	22-23
<b>Значення середземноморської дієти для пацієнтів із хронічною хворобою нирок</b> P. Chauveau, M. Aparicio, V. Bellizzi та ін. ....	24-25
<b>Застосування диклофенаку натрію: сучасні дослідження, діючі протоколи та новітні аспекти</b> .....	29
<b>МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ</b>	
<b>Стандарт «Парентеральна періопераційна антибіотикопрофілактика»</b> .....	26-28
<b>Профілактика тромбозів при хірургічних урологічних втручаннях</b> Огляд рекомендацій ЄАУ .....	30-31



Позаду, мабуть, найтяжчий рік – для кожного з нас, нашої країни, європейської спільноти, частиною якої ми є.

Понад 300 днів ми прокидаємося під звуки сирен і вибухів, щодня бачимо багато горя й сліз.

Без світла, без зв'язку, але вільні, незламні, незалежні, ми виборюємо нашу свободу і безпечне майбутнє наших дітей.

Цієї новорічної ночі ми загадаємо лише одне бажання. Хай прийдешній 2023-й розставить усе по місцях і стане переможним для України. Адже добро завжди долає сили зла.

*З Новим роком і Різдвам Христовим!*

Миру, добра, любові!

Завжди поряд

**Здоров'я® України**



С.О. Возіанов, академік НАМН України, д. мед. н., професор, завідувач кафедри урології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, завідувач відділу рентген-ендоурології та літотрипсії, директор ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України», президент Асоціації урологів України, А.О. Юрах, к. мед. н., старший науковий співробітник відділу ендоскопічної урології та літотрипсії, О.О. Шевчук, к. мед. н., завідувач відділення ендоскопічної урології та літотрипсії, ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

# Застосування фіксованої комбінації кеторолаку трометаміну та компонентів зі спазмолітичною дією (Неоспастил®) для лікування ниркової кольки після проведення дистанційної літотрипсії у порівнянні з препаратом метамізолу в комбінації з компонентами зі спазмолітичним ефектом

**Мета дослідження.** Оцінити ефективність, безпечність застосування й переносимість нового лікарського засобу Неоспастил®, розчину для ін'єкцій (фіксована комбінація кеторолаку трометаміну та компонентів зі спазмолітичним типом дії), для усунення больового синдрому у випадку ниркової кольки після проведення дистанційної літотрипсії у порівнянні із застосуванням комбінованого лікарського засобу метамізолу натрію.

**Матеріали та методи.** До участі в дослідженні було залучено 60 пацієнтів, по 30 осіб у досліджуваній і контрольній групах. Для усунення больового синдрому в досліджуваній групі пацієнтам внутрішньом'язово вводили 2 мл розчину для ін'єкцій Неоспастил® (фіксована комбінація кеторолаку трометаміну 15 мг/мл, пітофенону гідрохлориду 5 мг/мл і фенпіверинію броміду 0,05 мг/мл), а в контрольній групі – внутрішньом'язово 2 мл розчину для ін'єкцій Спазмалгон® (фіксована комбінація метамізолу натрію моногідрату 500 мг/мл, пітофенону гідрохлориду 2 мг/мл і фенпіверинію броміду 0,02 мг/мл). Рівень болю оцінювали за допомогою анкетування та цифрової рейтингової шкали (ЦРШ) на 0-й, 20-й, 40-й хвилинах і через 1 та 8 год після введення лікарського засобу.

**Результати.** Згідно з отриманими результатами, Неоспастил® був ефективним (досягнення цільового рівня інтенсивності болю за 10-бальною ЦРШ 0-3 бали через 40 хв після застосування препарату) у 83,5% випадків, а комбінований препарат метамізолу натрію (Спазмалгон®) – у 60,0% (p=0,045). Необхідність додаткового знеболення впродовж 8 год після використання лікарського засобу в досліджуваній групі виникла у 26% хворих, а в контрольній – у 40% (p=0,27).

Застосування комбінованого препарату кеторолаку (Неоспастил®) у досліджуваній групі супроводжувалося кращою динамікою зниження інтенсивності больових відчуттів: порівняно з контрольною групою рівень болю був достовірно нижчим через 20 хв (p=0,002), 40 хв (p=0,025) та через 8 год (p=0,0004) після знеболення. Через 1 год після введення препаратів значущої відмінності між показниками рівня болю (p=0,43) і динаміки його інтенсивності (p=0,14) у пацієнтів двох груп не спостерігалось. В обох групах було виявлено по 4 випадки, які виділялися із загальної вибірки. У цих пацієнтів больовий синдром виявляв високу резистентність до обох досліджуваних препаратів, а фрагменти ниркових каменів відзначалися у вічку сечоводу.

**Висновки.** Застосування фіксованої комбінації кеторолаку трометаміну та компонентів зі спазмолітичним типом дії (препарат Неоспастил®) у дозі 2 мл продемонструвало високу ефективність у досягненні знеболення при нирковій кольці після проведення дистанційної літотрипсії й мало переваги над комбінованим препаратом, до складу якого входив метамізол натрію.

**Ключові слова:** ниркова колька, дистанційна літотрипсія, знеболення, кеторолак, метамізол, Неоспастил®.

Дистанційна літотрипсія – ефективний малоінвазивний і безпечний метод лікування сечокам'яної хвороби. Однак фрагменти каменя, виходячи природним шляхом, можуть зумовлювати ниркові кольки, і, як наслідок, такі пацієнти потребують проведення знеболення. Патогенез болю при цьому такий самий, як і при нирковій кольці, і потребує відповідного лікування. Достатньо часто з метою знеболення в таких випадках застосовують лікарські засоби диклофенаку натрію, що демонструють високу ефективність у купіруванні больового синдрому. Разом із тим його призначення може призводити до значного зменшення фільтрації сечі ниркою у стані обструкції, що, у свою чергу, веде до сповільнення просування каменів по сечоводу.

Призначення монотерапії спазмолітиками не розглядається як достатньо результативне, оскільки не впливає на простагландиновий механізм формування болю. Водночас із патогенетичної точки зору застосування при нирковій кольці комбінацій нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) зі спазмолітиками може бути значно ефективнішим за монотерапію як знеболювальними, так і спазмолітичними засобами.

Однією з найбільш часто використовуваних фіксованих комбінацій в Україні є комбінація метамізолу натрію (анальгін) із засобами спазмолітичної дії (пітофенону гідрохлорид і фенпіверинію бромід). Однак метамізол натрію (анальгін),

який у такому випадку є основним знеболювальним компонентом, заборонений або обмежений у використанні у близько 70 країнах світу (більшість економічно розвинених європейських держав і США) з огляду на високий ризик виникнення такого ускладнення, як агранулоцитоз [1]. В Україні метамізол натрію та препарати, до складу яких він входить, дозволені до застосування, але не всі вони відпускаються за рецептом, що може призводити до їх частого використання й розвитку ускладнень. До останнього часу вищезгаданим комбінованим препаратом метамізолу, зокрема в купіруванні ниркової кольки, на ринку України не було альтернативи. Тому поява нового комбінованого препарату Неоспастил® з основним знеболювальним компонентом кеторолаку трометаміном, застосування якого не асоціюється з високим ризиком розвитку агранулоцитозу, була з ентузіазмом сприйнята урологічною спільнотою.

Мета дослідження полягала в оцінці ефективності, безпечності застосування та переносимості препарату Неоспастил® (комбінація кеторолаку трометаміну з пітофенону гідрохлоридом і фенпіверинію бромідом), розчин для ін'єкцій, по 2 мл в ампулі, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна) для усунення больового синдрому у випадку ниркової кольки після проведення дистанційної літотрипсії у порівнянні із застосуванням комбінації

метамізолу натрію з пітофенону гідрохлоридом і фенпіверинію бромідом (лікарський засіб Спазмалгон®, розчин для ін'єкцій, по 2 мл в ампулі, виробництва АТ «Софарма», Болгарія).

## Матеріали та методи

У дослідження включали пацієнтів віком від 18 до 65 років обох статей з індексом маси тіла 18-35 кг/м<sup>2</sup>, які перебували на стаціонарному лікуванні в ДУ «Інститут урології НАМН України» у зв'язку з проведенням їм дистанційної літотрипсії із приводу сечокам'яної хвороби, що мали напад ниркової кольки з інтенсивністю болю >4 балів за 10-бальною цифровою рейтинговою шкалою (ЦРШ).

Дизайн дослідження включав дві групи: досліджувану, пацієнтам якої у випадку ниркової кольки одноразово внутрішньом'язово вводили 2 мл Неоспастил®, розчин для ін'єкцій (фіксована комбінація кеторолаку трометаміну 15 мг/мл, пітофенону гідрохлориду 5 мг/мл і фенпіверинію броміду 0,05 мг/мл), та контрольну, у якій для знеболення застосовували 2 мл Спазмалгон®, розчин для ін'єкцій (фіксована комбінація метамізолу натрію моногідрату 500 мг/мл, пітофенону гідрохлориду 2 мг/мл і фенпіверинію броміду 0,02 мг/мл). Подальше знеболення обома препаратами проводилося «на вимогу», але з дотриманням інтервалу не менше 8 год і не більше двох днів поспіль. За більш ранньої необхідності повторного знеболення

внутрішньом'язово вводили диклофенак натрію. Розподіл за групами здійснювався шляхом рандомізації. Наявність і локалізація конкрементів підтверджувалася даними ультразвукового дослідження (УЗД) зі щоденним моніторингом.

У дослідження не включали осіб з обтяженим алергологічним анамнезом, із дегенеративними захворюваннями центральної нервової системи, відомими психічними розладами, діагностованим цукровим діабетом або вираженою гіперглікемією, онкологічною патологією II-III клінічної групи, з ерозивно-виразковими захворюваннями шлунково-кишкового тракту, некоригованою артеріальною гіпертензією й іншими протипоказаннями до призначення досліджуваних препаратів.

Інтенсивність болю визначали за ЦРШ на час призначення препарату, через 20, 40 хв, 1 та 8 год після його введення. Проводили оцінку тривалості нападу болю та необхідності додаткового знеболення. Також здійснювали аналіз динаміки інтенсивності болю у відповідні часові інтервали. Загальне враження пацієнта щодо якості знеболення за першу добу й за весь курс лікування оцінювали шляхом анкетування. Розташування уламків каменя у сечоводі протягом періоду лікування хворого встановлювали за допомогою щоденного УЗД-моніторингу.

Знеболювальну дію препарату вважали достатньою при зниженні інтенсивності болю до 0-3 балів на період 40 хв – 8 год

Таблиця 1. Характеристики досліджуваних груп пацієнтів та статистично значущі відмінності між ними

Показник	Досліджувана група	Контрольна група	Статистичний критерій	Ступінь вірогідності p
Кількість	30	30		
Стать (ч/ж)	13/17	16/14	$\chi^2=0,61$	0,44
Вік, роки	45,1±2,17	39,4±2,26	Z = -1,63	0,10
Локалізація каменя у сечоводі (n):				
верхня третина	12	14	$\chi^2=0,28$	0,87
середня третина	11	10		
нижня третина	7	6		
Індекс маси тіла	26,2±	27,1±	Z = -1,24	0,22
Початковий рівень болю відчуття (бали за ЦРШ)	8,13±1,81	7,63±1,82	Z = -1,12	0,26

Примітки:  $\chi^2$  – хі-квадрат Пірсона; Z – Z-показник Манна – Уїтні U-тесту.

Таблиця 2. Результати знеболення в досліджуваних групах пацієнтів та рівень статистичної значущості відмінностей між ними

Показник	Досліджувана група	Контрольна група	Статистичний критерій	Ступінь вірогідності p
Повторне знеболення (n)	8	12	$\chi^2=1,20$	0,27
Ефективне/ неефективне знеболення (n)	25/5	18/12	$\chi^2=4,02$	0,045*
Рівень болю (бали за ЦРШ): у момент призначення	8,13±0,33 95% ДІ 7,46-8,81	7,63±0,33 95% ДІ 6,95-8,32	Z = -1,12	0,26
через 20 хв	3,17±0,35 95% ДІ 2,45-3,89	4,83±0,34 95% ДІ 4,13-5,53	Z=3,08	0,002*
через 40 хв	1,27±0,31 95% ДІ 0,62-1,91	2,37±0,37 95% ДІ 1,60-3,13	Z=2,24	0,025*
через 1 год	0,93±0,24 95% ДІ 0,43-1,43	1,47±0,35 95% ДІ 0,74-2,19	Z=0,78	0,43
через 8 год	1,03±0,29 95% ДІ 0,45-1,62	2,47±0,36 95% ДІ 1,73-3,21	Z=3,57	0,0004*
Динаміка болю: через 20 хв	-4,97±0,38 95% ДІ -5,75 – -4,19	-2,80±0,32 95% ДІ -3,46 – -2,14	Z=3,73	0,0002*
через 40 хв	-6,87±0,40 95% ДІ -7,69 – -6,05	-5,27±0,43 95% ДІ -6,14 – -4,40	Z=2,53	0,012*
через 1 год	-7,20±0,35 95% ДІ -7,92 – -6,48	-6,17±0,46 95% ДІ -7,10 – -5,23	Z=1,46	0,14
через 8 год	-7,10±0,47 95% ДІ -8,07 – -6,13	-5,17±0,56 95% ДІ -6,32 – -4,01	Z=2,94	0,003*
Суб'єктивна оцінка ефективності: за добу	3,67±0,20 95% ДІ 3,26-4,07	3,37±0,14 95% ДІ 3,08-3,65	Z = -0,99	0,32
за курс лікування	3,83±0,17 95% ДІ 3,48-4,20	3,33±0,15 95% ДІ 3,03-3,63	Z = -1,94	0,049*

Примітки: 95% ДІ – 95% довірчий інтервал;  $\chi^2$  – хі-квадрат Пірсона; Z – Z-показник Манна – Уїтні U-тесту; \* – дані є статистично достовірними.

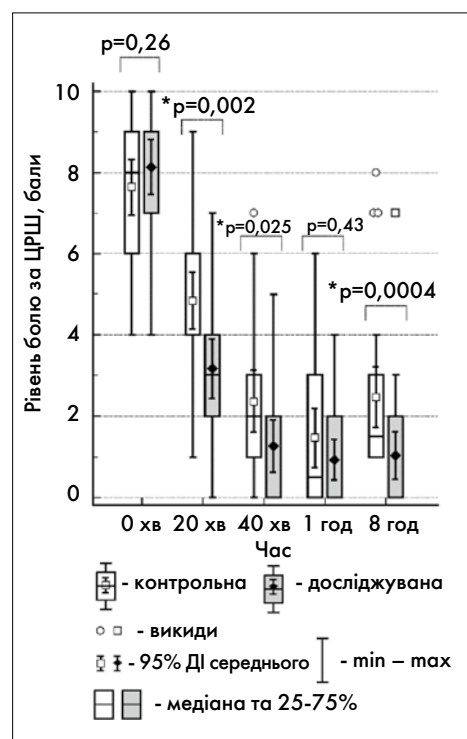


Рис. 1. Порівняння інтенсивності болю в досліджуваних і контрольній групах у різні часові інтервали після призначення досліджуваних препаратів

після його введення й за відсутності потреби в додатковому знеболенні протягом цього часу.

Отримані дані обробляли методами непараметричної статистики за допомогою ПЗ Statistica 10, Stat Soft, Tusla, OK, USA та Medcalc 20, Med Calc Software LTD. Використовували U-критерій Манна – Уїтні (Mann – Whitney U-test) для порядкових величин і  $\chi^2$  Пірсона – для категоріальних.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Характеристики обох груп наведені у табл. 1. Між групами не спостерігалось статистично значущих відмінностей за статтю, віком, локалізацією каменя, масово-ростовим індексом, початковим рівнем болю відчуття.

Досліджувані препарати знижували вираженість болювого синдрому, однак рівень впливу був різним за окремими оцінюваними параметрами для обох груп (табл. 2). Зокрема, у досліджуваній групі ефективність препарату, визначена зниженням рівня болю до 0-3 балів за ЦРШ, спостерігалась у 25 (83,3%) пацієнтів, натомість як у контрольній групі препарат, згідно із встановленим критерієм, був ефективним у 18 (60%) випадків. Така відмінність між групами була статистично значущою ( $\chi^2=4,02$ ;  $p=0,045$ ), що свідчило про вищу ефективність препарату Неоспастил®. Необхідність у додатковому знеболенні протягом перших 8 год виникла в досліджуваній групі у 8 (26,7%) пацієнтів, а в контрольній – у 12 (40,0%) осіб, що значущо не відрізнялося ( $\chi^2=1,20$ ;  $p=0,27$ ). За результатами аналізу суб'єктивної оцінки якості знеболення: у досліджуваній групі за першу добу лікування пацієнти оцінили досліджуваний препарат на 3,67±0,20 (95% довірчий інтервал [ДІ] 3,26-4,07), а за курс лікування – на 3,83±0,17 (95% ДІ 3,48-4,20) бала за 5-бальною шкалою. Дещо гірші результати були отримані в контрольній групі: 3,37±0,14 (95% ДІ 3,08-3,65) та 3,33±0,15 (95% ДІ 3,03-3,63) відповідно. При цьому відмінність між групами хворих при оцінці якості знеболення за першу добу була недостовірною ( $z = -0,99$ ;  $p=0,32$ ), а при оцінці за курс лікування Неоспастил® отримав статистично підтверджений кращий результат

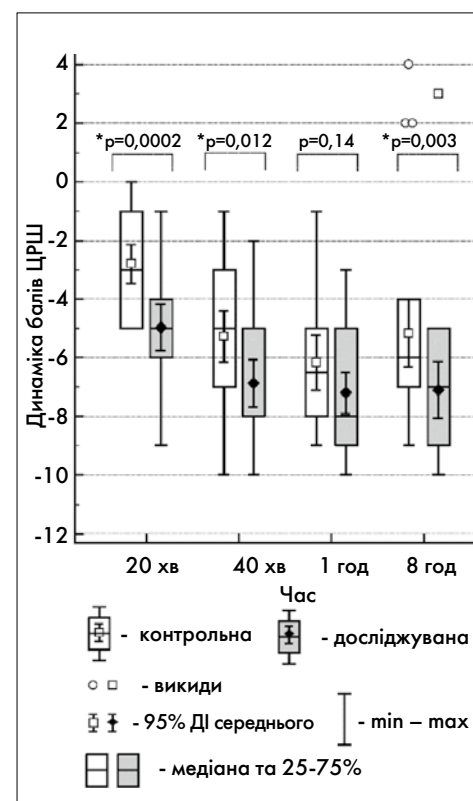


Рис. 2. Динаміка інтенсивності болю відносно початкового рівня в досліджуваних і контрольній групах у різні часові інтервали після призначення досліджуваних препаратів

( $z = -1,94$ ;  $p=0,049$ ), ніж лікарський засіб порівняння.

Оцінюючи динаміку інтенсивності болю (рис. 1), дослідники встановили, що у групі пацієнтів, яким застосовували Неоспастил®, спостерігалась достовірно менша інтенсивність болю на 20-й ( $Z=3,08$ ;  $p=0,002$ ), 40-й хвилині ( $Z=2,24$ ;  $p=0,025$ ) та через 8 год ( $Z=3,57$ ;  $p=0,0004$ ) після призначення препарату. Однак через 1 год після введення препаратів значущих відмінностей між результатами у двох групах пацієнтів виявлено не було ( $Z=0,78$ ;  $p=0,43$ ). Подібні дані (рис. 2) спостерігались і при оцінюванні динаміки інтенсивності болю відносно початкового рівня (табл. 2). Із цього можна зробити висновок, що знеболювальний ефект після введення комбінованого препарату з метамізолом натрію наставав дещо пізніше і спадав швидше, ніж при знеболенні із застосуванням нової комбінації кеторолаку зі спазмолітиками.

Також було виявлено чотири випадки викидів (із загальною для досліджуваних сукупностей тенденцією) як в одній, так і в іншій групі пацієнтів: вони характеризувалися високою резистентністю болювого синдрому до лікування досліджуваними препаратами. Більш глибокий аналіз даних випадків виявив, що у всіх хворих камені локалізувалися в інтрауретеральному та передміхуровому відділах сечоводу і болювий синдром носив характер вираженого болісного імперативного позиву до сечовипускання з відсутнім або незначним болем у проекції нирки. Статистичний аналіз цих випадків не проводився у зв'язку з малою їх кількістю.

За час проведення дослідження в учасників не було зафіксовано жодного випадку значущих побічних ефектів при введенні досліджуваного та контрольного препаратів.

Неоспастил® і Спазмалгон® за своїм складом відрізнялися не лише знеболювальними компонентами (кеторолаку трометамін і метамізол натрію відповідно), а й також дозами складових із спазмолітичним типом дії (пітофенону гідрохлорид 5 мг/мл і фенпіверинію бромід

Продовження на стор. 8.



**С.О. Возіанов**, академік НАМН України, д. мед. н., професор, звідувач кафедри урології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, завідувач відділу рентген-ендоурології та літотрипсії, директор ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України», президент Асоціації урологів України, **А.О. Юрах**, к. мед. н., старший науковий співробітник відділу ендоскопічної урології та літотрипсії, **О.О. Шевчук**, к. мед. н., завідувач відділення ендоскопічної урології та літотрипсії, ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

## Застосування фіксованої комбінації кеторолаку трометаміну та компонентів із спазмолітичною дією (Неоспастил®) для лікування ниркової кольки після проведення дистанційної літотрипсії у порівнянні з препаратом метамізолу в комбінації з компонентами зі спазмолітичним ефектом

Продовження. Початок на стор. 6.

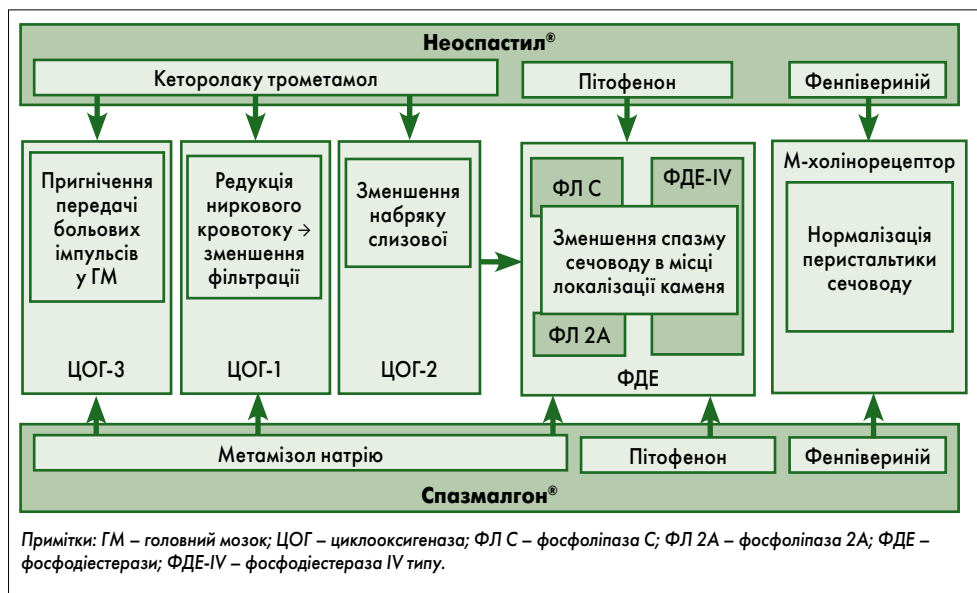


Рис. 3. Схема дії досліджуваних препаратів при патогенетичному лікуванні ниркової кольки

0,05 мг/мл проти пітофенону гідрохлориду 2 мг/мл і фенпіверинію бромідом 0,02 мг/мл відповідно). Тому розбіжності у їхній ефективності та дії можна пояснити як відмінністю знеболювальної дії кеторолаку трометаміну й метамізолу натрію, так і можливістю більш вираженого впливу комбінації з кеторолаком на спазматичний компонент болю.

Кеторолак, що входить до складу Неоспастилу, є одним із найбільш ефективних НПЗП. При цьому, за даними окремих досліджень, знеболення при його застосуванні може наставати вже на 15-й хвилині після введення і триває не менше 6-8 год, а за силою анальгезії його можна порівняти із введенням 10 мг морфіну [2]. Висока ефективність кеторолаку при нирковій кольці була доведена V. Wood et al. [3]. У цьому дослідженні знеболення після введення 30 мг кеторолаку було зрівняним із застосуванням 50 мг опіоїдного анальгетика меперидину. Останні дослідження свідчать, що застосування 10 мг кеторолаку достатньо ефективно знижує вираженість больового синдрому при нирковій кольці в 97% випадків [4]. Враховуючи, що максимальна добова доза препарату становить 90 мг (для літніх людей – 60 мг) за тривалості дії 6-8 год, можливим є використання кеторолаку в адекватній знеболювальній дозі до 3 разів на добу.

Анальгін (метамізол) також є ефективним знеболювальним засобом, який має столітній досвід клінічного використання. Незважаючи на заборону та обмеження використання у 70 країнах світу, він до сих пір призначається для екстреної медичної допомоги при нирковій кольці у Німеччині, Іспанії, Італії та деяких інших економічно розвинених країнах [1]. Численні дослідження [5, 6] показали його ефективність, проте для

отримання ефекту, порівнянного з опіатами, однократна доза метамізолу має становити не нижче 2-2,5 г [7]. Останнім часом його дозування було переглянуто: тепер при внутрішньому введенні максимальну добу дозу рекомендовано обмежити 1 г, а разову – 500 мг [8]. Це унеможливує застосування високих доз препарату, особливо при неоднократному знеболенні протягом доби. Щодо механізму дії цього препарату, то, як не дивно, до останнього часу він був вивчений недостатньо й відносився до НПЗП. Проте у зв'язку із тим, що на початку століття було виявлено циклооксигеназу 3-го типу (ЦОГ-3, дериват ЦОГ-1), а саме у тканинах спинного й головного мозку за гематоенцефалічним бар'єром, метамізол був визнаний одним із препаратів, здатним її інгібувати. Частково він інгібує і периферичну ЦОГ-1, але практично не впливає на ЦОГ-2, а отже, не проявляє протизапальних властивостей [9].

Враховуючи дані вищевказаних літературних джерел, особливо щодо високої знеболювальної ефективності кеторолаку при нирковій кольці [2-4], отримані у цьому дослідженні результати є очікуваними.

Синергізм НПЗП зі спазмолітиком пітофеноном був показаний у дослідженні S.K. Kulkarni et al. [10], що доводить доцільність створення комбінованих препаратів.

Патогенетичне лікування після проведення дистанційної літотрипсії має включати у себе поєднання знеболення та експульсивної (літокінетичної) терапії. У таку схему вписуються обидва препарати, проте Неоспастил® має певні переваги (рис. 3). Кеторолак є класичним НПЗП, здатним інгібувати як ЦОГ-1, так і ЦОГ-2 [11], на відміну від

метамізолу, який є неопіатним анальгетиком без вираженого протизапального ефекту (слабко впливає на ЦОГ-2) [12]. Таким чином, перший буде зменшувати прояви запалення, у тому числі набряк слизової сечоводу в зоні локалізації каменя (де закономірно виникає запальний процес), що полегшить просування останнього по сечоводу. Кеторолак є одним із найефективніших інгібіторів ЦОГ-1, натомість як інгібуюча дія метамізолу на ЦОГ-1 значно менша [11, 13]. Саме блокування ЦОГ-1 приводить до зменшення фільтрації сечі у блокованій нирці й перериває патогенетичне коло розвитку ниркової кольки [14, 15]. Тому лікування з використанням препаратів кеторолаку є більш наближеним до патогенетичного. Здатність кеторолаку інгібувати ЦОГ-2 веде до зниження тону сечоводу, що відбувається опосередковано через зменшення синтезу простагландинів, фосфоліпази А2 та активності аденілатциклазної системи [16]. Натомість метамізол виявляє прямі міотропні спазмолітичні властивості за рахунок пригнічення активності фосфоліпази С [17]. Центральні знеболювальні ефекти обох препаратів ґрунтуються на ймовірному інгібуванні ЦОГ-3 й активації канабіноїдної системи [12].

Таким чином, застосування комбінації кеторолаку з компонентами спазмолітичної дії (Неоспастил®) добре вписується у патогенетичну схему лікування ниркової кольки й має переваги над традиційною терапією комбінованими препаратами метамізолу.

### Перспективи подальших досліджень

Вплив Неоспастилу на відходження каменів із сечоводу та ефективність знеболення препаратом при каменях у його інтрамуральному відділі потребує подальшого вивчення на значно більших вибірках пацієнтів.

### Висновки

- Комбінація кеторолаку трометаміну з пітофенону гідрохлоридом і фенпіверинію бромідом (Неоспастил®) продемонструвала виражений знеболювальний ефект у пацієнтів із нирковою колькою, що розвивалася після дистанційної літотрипсії.

- Комбінація кеторолаку трометаміну з пітофенону гідрохлоридом і фенпіверинію бромідом (Неоспастил®) у дозі 2 мл продемонструвала вищу ефективність у досягненні достатнього рівня знеболення (0-3 бали за ЦРШ), ніж комбінація метамізолу натрію з пітофенону гідрохлоридом і фенпіверинію бромідом (Спазмалгон®) у дозі 2 мл.

- У суб'єктивній оцінці знеболювального ефекту за першу добу лікування не спостерігалось значущих відмінностей між препаратами, проте за весь курс терапії хворі оцінили знеболювальний ефект комбінації з кеторолаку трометаміном вище, ніж комбінованого лікарського засобу з метамізолом натрію.

- За рахунок наявності протизапального ефекту кеторолаку трометаміну Неоспастил® може мати переваги над комбінованими препаратами метамізолу завдяки впливу на простагландинний механізм формування болю при нирковій кольці.

- Відсутність метамізолу в новому комбінованому препараті знімає ряд обмежень на його використання й зменшує потенційні ризики розвитку ускладнень.

### Література

- Lutz M. Metamizole (Dipyrone) and the Liver: A Review of the Literature. *J Clin Pharmacol.* 2019;59(11):1433-42.
- Anthony D., Jasinski D.M. Postoperative pain management: morphine versus ketorolac. *J Perianesth Nurs.* 2002;17(1):30-42.
- Wood V.M., Christenson J.M., Innes G.D., Lesperance M., McKnight D. The NARC (nonsteroidal anti-inflammatory in renal colic) trial. Single-dose intravenous ketorolac versus titrated intravenous meperidine in acute renal colic: a randomized clinical trial. *Cjem.* 2000;2(2):83-9.
- Eidinedjad L., Bahreini M., Ahmadi A., Yazdchi M., Thiruganasambandamoorthy V., Mirfazaelian H. Comparison of intravenous ketorolac at three doses for treating renal colic in the emergency department: A noninferiority randomized controlled trial. *Acad Emerg Med.* 2021;28(7):768-75.
- Stankov G., Schmieder G., Zerle G., Schinzel S., Brune K. Double-blind study with dipyrone versus tramadol and butylscopolamine in acute renal colic pain. *World J Urol.* 1994;12(3):155-61.
- Edwards J.E., Meseguer F., Faura C., Moore R.A., McQuay H.J. Single dose dipyrone for acute renal colic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;2002(4): CD003867-CD.
- Muriel C., Ortiz P. Efficacy of two different intramuscular doses of dipyrone in acute renal colic. *Cooperative Study Group. Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1993;15(7):465-9.
- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Анальгін-Дарниця. Державний реєстр лікарських засобів України: Департамент фармацевтичної діяльності. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України; 2021 [17.10.2021]. Available from: [http://www.drlz.com.ua/ibp/lz\\_www.nsf/id/B9190E521F03FF6AC225866A00381F33/\\$file/UA32220202\\_5A53.mht](http://www.drlz.com.ua/ibp/lz_www.nsf/id/B9190E521F03FF6AC225866A00381F33/$file/UA32220202_5A53.mht).
- Chandrasekharan N.V., Dai H., Roos K.L., Evanson N.K., Tomsik J., Elton T.S. et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99(21):13926-31.
- Kulkarni S.K., Patil C.S., Jain N.K., Singh A. Modulatory effect of diclofenac on antispasmodic effect of pitofenone in cholinergic spasm. *Indian J Exp Biol.* 2004;42(6):567-9.
- Warner T.D., Giuliano F., Vojnovic I., Bukasa A., Mitchell J.A., Vane J.R. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96(13):7563-8.
- Jasiecka A., Maślanka T., Jaroszewski J.J. Pharmacological characteristics of metamizole. *Polish Journal of Veterinary Sciences.* 2014;17(1):207-14.
- Warner T.D., Mitchell J.A. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *Faseb j.* 2004;18(7):790-804.
- Perlmutter A., Miller L., Trimble L.A., Marion D.N., Vaughan E.D.Jr., Felsen D. Toradol, an NSAID used for renal colic, decreases renal perfusion and ureteral pressure in a canine model of unilateral ureteral obstruction. *J Urol.* 1993;149(4):926-30.
- Zwergel U.E., Zwergel T.B., Neisius D.A., Ziegler M. Effects of prostaglandin synthetase inhibitors on the upper urinary tract. Experimental studies on isolated preparations and urodynamic measurements in men. *Urol Res.* 1990;18(6):429-33.
- Davidson M.E., Lang R.J. Effects of selective inhibitors of cyclo-oxygenase-1 (COX-1) and cyclo-oxygenase-2 (COX-2) on the spontaneous myogenic contractions in the upper urinary tract of the guinea-pig and rat. *Br J Pharmacol.* 2000;129(4):661-70.
- Gulmez S.E., Gurdal H., Tulunay F.C. Airway smooth muscle relaxations induced by dipyrone. *Pharmacology.* 2006;78(4):202-8.



## Медична газета «Здоров'я України» Тематичний номер «Урологія. Нефрологія. Андрологія»

### Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки України
- І.В. Багдасарова**, д. мед. н., професор, президент Асоціації нефрологів України, завідувач відділення дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології НАМН України»
- М.І. Бойко**, д. мед. н., професор, президент Української асоціації андрології і сексуальної медицини
- Б.М. Венцківський**, д. мед. н., професор кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця, член-кореспондент НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки, президент-засновник Асоціації акушерів-гінекологів України
- С.О. Возіанов**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри урології НУОЗУ ім. П.Л. Шупика МОЗ України, завідувач відділу рентген-ендоурології та літотрипсії, директор ДУ «Інститут урології НАМН України»
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки України, ректор НУОЗУ ім. П.Л. Шупика
- С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, Заслужений лікар України, керівник відділу захворювань суглобів у дорослих, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, Заслужений лікар України, головний сексопатолог МОЗ України, президент Асоціації сексологів і андрологів України, директор Українського інституту сексології та андрології
- Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, Заслужений лікар України, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НУОЗУ ім. П.Л. Шупика
- В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- М.О. Колесник**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки України, директор ДУ «Інститут нефрології НАМН України», головний нефролог МОЗ України
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки України, голова Правління Української діабетологічної асоціації, завідувач кафедри діабетології НУОЗУ ім. П.Л. Шупика
- І.С. Миронюк**, д. мед. н., доцент Ужгородського національного університету, головний лікар Закарпатського обласного центру з профілактики та боротьби зі СНІДом
- Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, Заслужений лікар України, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- С.П. Пасечніков**, д. мед. н., професор кафедри урології НМУ ім. О.О. Богомольця, завідувач відділу запальних захворювань ДУ «Інститут урології НАМН України»
- Е.О. Стаховський**, д. мед. н., професор, Заслужений діяч науки і техніки України, завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології ДУ «Національний інститут раку» МОЗ України
- І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, Заслужений діяч науки і техніки, завідувач лабораторії промислової токсикології та гігієни праці при використанні хімічних речовин ДУ «Інститут медицини праці ім. Ю.І. Кундієва НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України по відділенню біохімії, фізіології та молекулярної біології, президент НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки, завідувач кафедри нейрохірургії НМУ ім. О.О. Богомольця, науковий керівник відділу відновлювальної нейрохірургії ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д. ф. н., д. х. н., професор, академік НАН України, почесний ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович  
Видавець: ТОВ «Медичні аспекти здоров'я людини»  
Медична газета «Здоров'я України»

### Тематичний номер «Урологія. Нефрологія. Андрологія»

Свідоцтво КВ № 21156-10956Р від 16.12.2014 р.  
Передплатний індекс: 86683

Генеральний директор **Сергій Черкасов**  
Шеф-редактор **Марія Ареф'єва**

Редакція має право публікувати матеріали,  
не поділяючи точки зору авторів.

Редакція ..... **mariya.arefyeva@gmail.com**  
Відділ маркетингу ..... **+38 (063) 167 11 61**  
Відділ передплати та розповсюдження **+38 (050) 410 72 62;**  
**podpiska@health-ua.com.**

За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв  
та інших відомостей відповідають автори.  
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів  
несе рекламодавець.

Адреса для листів:  
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123  
E-mail: **zu@health-ua.com**

Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу  
редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Газету віддруковано у ТОВ «ПЕЙПЕРІНО»

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер  
«Урологія. Нефрологія. Андрологія» є спеціалізованим  
виданням для медичних установ та лікарів.

01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, буд. 27.

Підписано до друку грудень 2022 р.

Замовлення № 2100123. Наклад **10200** прим.

## НЕКРОЛОГ

### Пам'яті Наталії Олександрівни Сайдакової



**Урологічна спільнота України із глибоким сумом повідомляє, що 19 липня 2022 року, у результаті хвороби, пішла із життя доктор медичних наук (1992), професор (1999) Наталія Олександрівна Сайдакова.**

Н.О. Сайдакова народилася 24 квітня 1942 року. У 1965 році закінчила Київський медичний інститут. Із 1968 року працювала у Науково-дослідному інституті урології і нефрології. Із 2004 року й по теперішній час була завідувачем відділу епідеміології та організаційно-методичної роботи ДУ «Інститут урології ім. академіка О.Ф. Возіанова НАМН України».

У 1973 році захистила кандидатську дисертацію за темою «Клинико-електромиографические особенности у больных ночным недержанием мочи» (керівники – проф. Г.Ф. Колесніков та проф. В.С. Карпенко).

У 1992 році захистила докторську дисертацію за темою «Медико-социальные и организационные основы улучшения результатов лечения больных урологическими заболеваниями» (керівники – проф. Л.П. Павлова та проф. О.П. Мінцер).

Наталія Олександрівна була висококваліфікованим фахівцем у галузі соціальної медицини та організації охорони здоров'я, мала великий досвід наукової роботи. Основним напрямом її наукової діяльності були медико-соціальні та організаційні аспекти поліпшення якості надання спеціалізованої допомоги хворим з урологічною патологією; здійснення моніторингу за захворюваністю й поширеністю хвороб сечостатевої системи в Україні та основними показниками діяльності профільної служби.

Професіоналізм Наталії Олександрівни визнано науковою спільнотою, як серед фахівців із проблем урології та нефрології, так і в галузі охорони здоров'я та соціальної медицини. Враховуючи заслуги в зазначених галузях, вона була членом спеціалізованих рад із присвоєння ступенів доктора та кандидата медичних наук за фахом «урологія» та «нефрологія», а з 2003 року – членом апробаційної ради при Національній медичній академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (нині – Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика) за спеціальністю «соціальна медицина». Н.О. Сайдаковою опублікована 331 наукова робота (із них 18 – самостійно). Вона була членом редколегії журналів: «Урологія», «Український журнал нефрології та діалізу», «Україна. Здоров'я нації». Брала активну участь в організації та проведенні професійних форумів різного рівня.

Ми втратили досвідченого, мудрого керівника, авторитетного фахівця – Людину з великої літери. Глибокі професійні знання, широке мислення, високі вимоги до себе та колег давали можливість Наталії Олександрівні завжди обирати пріоритетні для науки та практики дослідження й успішно їх реалізовувати. При цьому вона щедро ділилася ідеями, уміннями й досвідом, поєднувала у собі найкращі якості ініціативного, цілеспрямованого, принципового співробітника.

Асоціація урологів України, ГО «Українська асоціація нефрологів і фахівців із трансплантації нирки», адміністрація ДУ «Інститут урології ім. академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», колектив інституту глибоко сумують із приводу непоправної втрати. Світла пам'ять нашій колезі і другу!

### ДАЙДЖЕСТ

## НОВИНИ МОЗ

### Створено офіс координації розвитку електронної охорони здоров'я

Для більш ефективної взаємодії партнерів та управління розвитком електронної охорони здоров'я, удосконалення ресурсного планування створено офіс координації розвитку електронної охорони здоров'я. Також у складі офісу будуть працювати проектний та архітектурний комітети.

22 грудня 2022 року під головуванням міністра охорони здоров'я відбулося перше засідання офісу, під час якого було представлено підсумки та результати року, зокрема щодо впровадження таких проектів, як розширений неонатальний скринінг, електронні рецепти на антибіотики та наркотичні (психотропні) препарати, пілотні проекти з розвитку телемедицини тощо, удосконалення роботи електронної системи охорони здоров'я, системи ЕЛІССЗ, MedData та ін.

Також було розглянуто й схвалено щорічну дорожню карту проектів на 2023 рік. Загалом до дорожньої карти увійшло 107 цифрових проектів у сфері охорони здоров'я, спрямованих на автоматизацію процесів для медичних працівників, підвищення якості, доступності та безпечності медичних послуг для пацієнтів тощо.

«Попри повномасштабну війну, що її розгорнула РФ проти України, ми продовжуємо розбудовувати сферу охорони здоров'я, у тому числі згідно з нашими євроінтеграційними планами. Розвивається цифровізація медицини, з'явилися нові функціонали та електронні сервіси. Триває інтеграція в європейську цифрову спільноту – окреслено план дій до 2030 року. Також ведеться робота з управління та впорядкування процесів. Так, цього року уперше в колаборації з партнерами було сформовано дорожню карту проектів eHealth. Уже маємо її драфт на 2023 рік. І вперше проведено аудит ІТ-систем та реєстрів у сфері охорони здоров'я. Перелік можна продовжувати. Однак створення офісу координації розвитку електронної охорони здоров'я слід виокремити. Серед його завдань, зокрема, забезпечення міжвідомчої та міжсекторальної взаємодії всіх стейкхолдерів: органів державної влади, органів місцевого самоврядування, надавачів медичних послуг, бізнес-сектора, міжнародних та громадських організацій. Таким чином, враховуємо інтереси усіх партнерів щодо пріоритетів розвитку», – підкреслив міністр охорони здоров'я Віктор Ляшко.

«Створення такого офісу – це акумуляція зусиль, від якої в результаті всі отримують переваги: органи державної влади, органи місцевого самоврядування, надавачі медичних послуг, бізнес, міжнародні та громадські організації, а головне – українці – через прозорість та взаємодію різних секторів», – відзначила заступниця міністра охорони здоров'я з питань цифрового розвитку Марія Карчевич.

Джерело: прес-служба МОЗ України <https://moz.gov.ua>



**P.J. van Leeuwen**, доктор медицини, відділення урології Нідерландського інституту раку, **О.В. Шуляк**, д. мед. н., професор, завідувач відділу реконструктивної та геріатричної урології ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України», **Є.І. Афанас'єв**, відділ відновної урології та новітніх технологій ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України», **К.Р. Нуріманов**, к. мед. н., старший науковий співробітник відділу сексопатології та андрології ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України», головний лікар Українського інституту сексології і андрології, **Р.Б. Савченко**, асистент кафедри урології із судовою медициною Полтавського державного медичного університету

# Проблемні аспекти у терапії поширених урологічних захворювань

## За матеріалами конференції

**У статті представлено основні напрями профілактики рецидивів раку передміхурової залози у схемі терапії порятунку та перспективи таргетної радіоізотопної терапії у пацієнтів цього профілю. Крім того, розглянуто сучасні можливості лікування хронічного калькульозного простатиту, післяопераційних ректоуринарних нориць, а також роль антихолінергічного навантаження у розвитку декомпенсації сечового міхура.**  
**Ключові слова:** рак передміхурової залози, простат-специфічний антиген, радикальна простатектомія, таргетна радіоізотопна терапія, хронічний калькульозний простатит, ректоуринарні нориці, антихолінергічне навантаження.

Конгрес Асоціації урологів України, який відбувся 8-10 вересня, став потужною платформою для презентації новітніх методик діагностики й лікування найбільш поширених урологічних захворювань у чоловіків.



Один із гостей заходу – доктор філософії, доктор медицини з відділення урології Нідерландського інституту раку **P.J. van Leeuwen** виступив із доповіддю «Рятівна терапія раку простати», представлена у рамках Європейської школи урології за підтримки Європейської асоціації урології (EAU). Спираючись на рекомендації EAU, він висвітлив особливості терапії порятунку у хворих на рак передміхурової залози (РПЗ).

Спікер зазначив, що одним із найважливіших етапів лікування є виявлення пацієнтів із локальними рецидивами/метастазами після простатектомії або променевої терапії. Основою спостереження має бути моніторинг рівня простат-специфічного антигена (ПСА), підвищення якого майже завжди передують клінічному рецидиву. Утім варто зважати лише на клінічно значущі підвищення рівня ПСА. Оптимальної частоти визначення ПСА після лікування наразі не встановлено. Відповідно до рекомендацій EAU, після радикальної простатектомії та променевої терапії рівень ПСА оцінюють кожні 6 міс протягом трьох років, надалі – щорічно. Іноді виникає потреба у більш частій діагностиці. У чоловіків із пороговим рівнем ПСА <0,01 нг/мл, визначеним ультрачутливим методом, із 96% ймовірністю не буде рецидиву РПЗ впродовж наступних двох років. Натомість в осіб із рівнем ПСА >0,01 нг/мл, поєднаним із клінічними характеристиками, наприклад рівнем диференціації пухлини за шкалою ISUP (Міжнародного товариства з уропатології) або особливостями краю резекції, можливе прогресування захворювання. Тому протягом перших двох років у таких пацієнтів доцільно визначати рівень ПСА кожні 3 міс. Варто пам'ятати, що 50% рецидивів виникають через три роки після лікування, що може бути підставою для зміни частоти діагностики.

Хворим, які підлягали радикальній простатектомії й мають стійке підвищення рівня ПСА >0,2 нг/мл, показана ПСМА-позитронно-емісійна томографія із визначенням простат-специфічного мембранного антигена (ПСМА-ПЕТ), якщо передбачається, що її результати вплинуть на лікування. При низьких рівнях виконання ПСМА-ПЕТ є малоцільним, наприклад при ПСА <0,2 нг/мл метастази виявляють лише у 33% випадків. Відповідно, із підвищенням рівня ПСА зростає ймовірність діагностування метастазів поза ямкою простати (табл. 1). Відсутність знахідок за результатами ПСМА-ПЕТ не є підставою для відтермінування променевої терапії порятунку.

Таблиця 1. Залежність між рівнем ПСА та ймовірністю знахідок за результатами ПСМА-ПЕТ (EAU, 2022)

Рівень ПСА, нг/мл	Ймовірність позитивного результату за даними ПСМА-ПЕТ із <sup>68</sup> Ga
<0,2	33% (ДІ 16-51)
0,2-0,49	45% (ДІ 39-52)
0,5-0,99	59% (ДІ 50-68)
1,0-1,99	75% (ДІ 66-84)
2,0+	95% (ДІ 92-97)

Примітка: ДІ – довірчий інтервал.

Спостереження після променевої терапії має свої особливості. Рівень ПСА знижується повільніше, ніж після радикальної простатектомії (табл. 2, 3). Пороговий рівень ПСА <0,5 нг/мл після променевої терапії асоційований із позитивним прогнозом, хоча оптимальне значення ПСА досі не встановлено. Також відомо про значущий кореляційний зв'язок між підвищенням порогового рівня ПСА на >2 нг/мл (за критеріями Фенікс) і частотою появи метастазів. Визначення за критеріями Фенікс застосовне також у пацієнтів, які отримують гормональну терапію. Негативні знахідки можливі й при нижчому рівні ПСА. За даними проспективного дослідження, співавтором якого виступав доповідач, метастази було виявлено при медіанному рівні ПСА 1,3 нг/мл (Jansen V.H.E. et al., 2021).

У пацієнтів із біохімічним рецидивом після променевої терапії, тобто підвищенням рівня ПСА, застосовуються кілька варіантів діагностики. Хворим, які підлягають локальній терапії порятунку, виконують магнітно-резонансну томографію (МРТ) передміхурової залози, спрямовану на виявлення аномальних ділянок і контроль біопсії (низький рівень рекомендацій). Пацієнтам, які підлягають куративній терапії порятунку, виконують позитронно-емісійну комп'ютерну томографію (КТ) із визначенням ПСМА (ПСМА-ПЕТ-КТ), або ПЕТ-КТ із флуциклоліномом, або ПЕТ-КТ із холіном (високий рівень рекомендацій).

Спікер наголосив, що для призначення терапії порятунку не слід чекати високого рівня ПСА або знахідок за даними ПЕТ. Щодо андрогендеприваційної терапії, то вона не показана пацієнтам без метастазів, у яких рівень ПСА подвоюється протягом >12 міс (EAU, 2022).



Доповідь «Можливості терапії РПЗ 2022» представив завідувач відділу реконструктивної та геріатричної урології ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України», доктор медичних наук, професор **Олександр Владиславович Шуляк**, у якій розглянуто особливості таргетної радіоізотопної терапії (ТРТ) відповідно до рекомендацій Американської асоціації урології (AAU, 2021, 2022).

Автор розпочав доповідь із питання тераностики (поєднання терапії та діагностики). Зокрема, для тераностики застосовують молекули, які складаються із трьох структурних елементів:

- білковий ліганд, що зв'язується з пухлинними клітинами з певною специфічністю;
- хелатуючий агент, що слугує перемичкою;
- радіонуклід, що забезпечує основну дію препарату.

Із діагностичною метою використовують радіоактивний галій, фтор та мідь. Для терапії можуть застосовувати джерела β-випромінювання (наприклад, лютецій) або α-випромінювання (актиній). Через низьку проникну здатність цих видів випромінювання їх застосування без специфічного ліганду є недоцільним. Але за умови їх безпосередньої доставки до пухлини радіоізотопні препарати можуть забезпечувати достатній клінічний ефект завдяки вираженій дії α- і β-частинок.

За даними дослідження Vision (Sartor S. et al., 2021), таргетна терапія подовжує життя пацієнтам із метастатичним кастраційно-резистентним РПЗ (15,3 міс проти 11,3 міс виживання; відношення ризиків – 0,62). Цікавою особливістю ПСМА є те, що природний ліганд цього антигена не відомий, а отже, його біологічна функція у клітинах передміхурової залози остаточно не з'ясована. Після зв'язування з лігандом він інтерналізується, тобто переміщується з поверхні мембрани всередину клітини, тому ПСМА-таргетні радіоізотопні препарати дуже ефективні. Їх застосування можна вважати новим етапом таргетної терапії. Методологія <sup>177</sup>Lu-ПСМА-терапії (з лютецієм) стандартизована й відображена у рекомендаціях Європейської асоціації ядерної медицини.

Незважаючи на вищезазначені факти, ТРТ залишається резервним методом лікування. Вона застосовується після проведення стандартних методів лікування, зокрема андрогендеприваційної терапії, нових антиандрогенних препаратів, цитотоксичної терапії (не менше двох курсів) і класичної радіоізотопної терапії (із радієм-223). Застосування ТРТ можливе й у тих пацієнтів, яким не проводили хімотерапію через протипоказання до таксанів (ефективність не оцінена у клінічних випробуваннях). Щодо ПСМА-таргетних агентів, то запланована значна кількість досліджень їх застосування, зокрема у поєднанні із доцетакселом, інгібіторами полі(АДФ-рибозо)-полімерази (ПАРП-інгібіторами), ензалутамідом або дистанційною променевою терапією. Потенціал цього виду лікування поки що не встановлений, хоча воно й видається перспективним (AAU, 2021).

Ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ), що виникає під час лікування, можна знизити, дотримуючись принципів ABCDE:

- А: поінформованість про серцево-судинний ризик та прояви ССЗ (awareness), обстеження щодо ССЗ

Таблиця 2. Рекомендації щодо біохімічного рецидиву після радикальної простатектомії (EAU, 2022)

Рекомендація	Рівень
Пацієнтам без ризику БР показаний моніторинг, зокрема визначення рівня ПСА	Низький
Чоловікам із двома послідовними підвищеннями рівня ПСА показана рання терапія порятунку у формі променевої терапії з модуляцією інтенсивності/об'ємної модульованої дугової терапії плюс променевої терапії під контролем сканування	Високий
Негативний результат за даними ПЕТ-КТ не є показанням до відтермінування променевої терапії порятунку, якщо пацієнт не має інших показань	Високий
Для початку лікування не потрібно чекати на перевищення порогового рівня ПСА. Якщо прийнято рішення призначити променево-терапію порятунку, її слід розпочати (у дозі щонайменше 64 Гр) якомога швидше	Високий
Чоловікам із БР показана гормональна терапія, яку додають до променевої терапії порятунку	Низький

Примітка: БР – біохімічний рецидив.

Таблиця 3. Рекомендації щодо біохімічного рецидиву після променевої терапії (EAU, 2022)

Рекомендація	Рівень
Пацієнтам без ризику БР показаний моніторинг, зокрема визначення рівня ПСА	Низький
Радикальна простатектомія порятунку, брахітерапія, терапія високоінтенсивним сфокусованим ультразвуком або кріохірургічна абляція показані ретельно відібраним категоріям пацієнтів із локальним рецидивом, підтвердженим за даними біопсії, у межах клінічного випробування або проспективного когортного дослідження належного дизайну, проведеного у спеціалізованих центрах	Високий

Примітка: БР – біохімічний рецидив.



(assessment), застосування препаратів ацетилсаліцилової кислоти за показаннями;

- В: контроль рівня артеріального тиску (blood pressure);
- С: оцінювання рівня холестерину (cholesterol), відмова від куріння (cigarette cessation);
- D: дієта та контроль маси тіла (diet), оцінювання кумулятивної дози антрациклінових препаратів і впливу опромінення на серце (dose), профілактика або лікування цукрового діабету (diabetes);
- E: фізичні навантаження (exercises), електрокардіографія (EKG), ехокардіографія (echoKG).

У пацієнтів із РПЗ можуть виникати когнітивні порушення, які у 50% випадків виявляють ще до початку лікування. До того ж у наукових дослідженнях встановлено зв'язок між застосуванням андрогендеприваційної терапії й виникненням деменції. Тому ще одним напрямком підтримуючої терапії при поширеному РПЗ є профілактика й лікування когнітивних порушень (AAU, 2022).

Менеджмент поширеного РПЗ вимагає залучення мультидисциплінарних команд: психіатрів, кардіологів, медичних генетиків тощо. Дефіцит таких команд відзначають не лише в Україні, а й у США, де урологи змушені займатися питаннями, що не належать до їхньої компетенції.



Із доповіддю «Ректоуринарні нориці у хворих після радикальної простатектомії» виступив лікар-уролог відділу відновної урології та новітніх технологій ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України» Євгеній Ігорович Афанас'єв (співавтор: Данилець Р.О., Григоренко В.М.).

Ректоуринарна нориця – це патологічне сполучення між прямою кишкою й/або сечовим міхуром/сечовидільним каналом. Частота виникнення таких нориць після радикальної простатектомії варіює від 0,12 до 9% (Kitamura H., Tsukamoto T., 2011; Choi J.H., Jeon B.G., Choi S.G. et al., 2014). Основною причиною виникнення нориць є інтраопераційне ушкодження прямої кишки. Фактори, що сприяють виникненню ректоуринарних нориць, можуть бути інтраопераційними, наприклад поширений процес РПЗ, променева терапія зони малого таза, або післяопераційними, зокрема урогематома чи цукровий діабет.

Неспецифічними клінічними проявами ректоуринарних нориць є рецидивні інфекції сечового тракту з відповідним інтоксикаційним синдромом, біль у животі та дизуричні явища. До патогномонічних симптомів належать ректурія й/або випорожнення рідкої консистенції (60% випадків), пневматурія (30%) і фекалурія (50%). Остання є несприятливою прогностичною ознакою, що свідчить про великий розмір нориці. У середньому маніфестація нориці відбувається через 9,5 дня після радикальної простатектомії (Chun L., Abbas M.A., 2011).

Для діагностики застосовують цистограму наповнення/ретроградну уретрографію, КТ або МРТ із внутрішньовенним підсиленням, а також ендоскопічні методи. Після встановлення діагнозу важливо виконати відведення сечі (протягом 90 днів) і/або калу (протягом 60-90 днів). За допомогою такого консервативного лікування можна досягти спонтанного закриття нориці. У разі неефективності консервативних методів упродовж 90-180 днів призначають оперативні втручання (табл. 4).

Методи хірургічного втручання поділяють на трансперинеальні (застосовують найчастіше), трансанальні, транссфінктерні та трансабдомінальні. За даними літератури, ефективність хірургічного лікування ректоуринарних нориць коливається від 50 до 100% (Kitamura H., Tsukamoto T., 2011; Hechenbleikner E.M., Buckley J.C., Wick E.C., 2013).

Отже, запорукою успішного лікування нориць є можливість медичного закладу й персональний досвід хірурга.



Тему «Хронічний калькульозний простатит як андрологічна проблема» висвітлив у своїй доповіді старший науковий співробітник відділу сексопатології та андрології ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України», головний лікар Українського інституту сексології і андрології, кандидат медичних наук Каміль Раїсович Нуріманов.

Спікер зазначив, що поширеність простатиту є досить високою (14%) і ризик його виникнення зростає з віком. Для захворювання характерна також сезонність загострень, що частіше виникають взимку (Mehik A. et al., 2000). За наявності хронічного простатиту частота загострень є досить високою – у 27% чоловіків із простатитом реєструють хоча б одне щорічне загострення (Nickel J.C. et al., 2002).

Простатит класифікують за чотирма категоріями (Krieger J.N. et al., 1999):

- I – гострий бактеріальний;
- II – хронічний бактеріальний;
- III – хронічний абактеріальний (90-95% випадків), що включає запальний (A) і незапальний (B);
- IV – хронічний безсимптомний.

За деякими даними (Kim D.S. et al., 2011), кальцинати виявляють у 51,1% здорових чоловіків. При цьому 76,6% кальцинатів діагностують за допомогою трансректального ультразвукового дослідження (Park S.H. et al., 2017). Типову кальцифікацію передміхурової залози відзначають на межі транзитної та центральної зон (Dell'Atti L., Galosi A.V., Ippolito C., 2016). У своєму складі кальцинати переважно містять фосфати, що відповідає інфекційній природі початкового процесу. Наявність у пацієнта кальцинатів є предиктором низької ефективності  $\alpha$ -адреноблокаторів, які призначають при доброякісній гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) (Kuei C.H., Liao C.H., Chiang B.J., 2016). Щодо асоціації кальцинатів із РПЗ, то одні автори підтверджують цей зв'язок, зокрема для кальцинатів периферичної зони (Smolksi M. et al., 2015), а інші – спростовують (Hwang T.K. et al., 2010).

Посилаючись на власний клінічний досвід, автор доповіді зауважив, що у 80% осіб із тяжким простатитом цьому стану передувало курс неефективної антибіотикотерапії. Близько третини пацієнтів отримували понад три курси антибіотикотерапії, що ускладнювало їх подальше лікування. Однією із причин неналежного лікування було неповідомлення лікаря про минулі курси антибіотикотерапії.

Діагностику й лікування калькульозного простатиту зручно проводити відповідно до системи UPOINT, що передбачає оцінювання сечових, психосоціальних, органоспецифічних, інфекційних, неврологічних та міофасціальних симптомів. У терапії застосовують комплексний підхід, що включає фармакотерапію, нефармакологічне лікування та інтервенційну медицину. Найбільш ефективними фармакологічними препаратами є антибіотики,  $\alpha$ -адреноблокатори й протизапальні засоби. Предиктори ефективності антибіотиків при хронічному простатиті/синдромі хронічного тазового болю (ХП/СХТБ) досі не встановлені (Nickel J.C. et al., 2001). За даними цих авторів, не виявлено переваги на користь культурального й мікроскопічного досліджень секрету передміхурової залози або визначення в ньому антитіл, які виконують при підборі антибіотика. Спікер зазначив, що в багатьох пацієнтів за неефективності першого курсу антибіотикотерапії подальші курси теж виявляються недовірними. Базова терапія ХП/СХТБ, що застосовувалася авторами, не залежала від ступеня больових та дизуричних явищ і передбачала призначення диклофенаку натрію, тамсулозину

та спиртового екстракту *Serenoa repens*. Інші препарати, які показані пацієнтам із ХП: кверцетин, ацетилцистеїн, амітриптилін, дулоксетин, прегабалін, пентозану сульфат, танезумаб, зафірлукаст.

Виділяють багато нефармакологічних методів лікування ХП, зокрема термотерапію, акупунктуру, фізичну активність, електромагнітну терапію. Доцільно застосовувати екстракорпоральну ударно-хвильову терапію, призначаючи по 10 сеансів на курс (стандартно призначають 4 сеанси) із подальшим повторенням курсів. Масаж передміхурової залози зазвичай не рекомендований при калькульозному простатиті, однак в окремих випадках обережне виконання цієї процедури виявляється єдиним методом, що полегшує стан пацієнта.

Хірургічні методики в більшості випадків є терапією відчаю, хоча деякі лікарі рекомендують саме трансуретральне видалення каменів, що зберігає статеву функцію в молодих чоловіків і сприяє лікуванню ДГПЗ у літніх пацієнтів. У дослідженні A. Toth et al. (2018) доведено ефективність ін'єкційної терапії, що передбачала введення сумішей літичних препаратів, антибіотиків, протитрихомонадних засобів і препарату трилону Б. Крім того, поширеним методом лікування ХП є введення ботулотоксину в м'язи промежини або у передміхурову залозу, що чинить антиспастичний і знеболувальний ефекти.



Доповідь «Роль антихолінергічного навантаження у розвитку декомпенсації сечового міхура» представив асистент кафедри урології із судовою медициною Полтавського державного медичного університету Роман Борисович Савченко (співавтор: Саричев Л.П., Саричев Я.В., Пустовойт Г.Л.).

Завдяки еволюції лікувальної тактики за останні 30 років оперативні втручання були проведені не більш ніж 10-15% пацієнтам із ДГПЗ (Gravas S., Cornu J.N., Gacci M., 2020). Включення до арсеналу медиків антихолінергічних препаратів покращило якість життя у хворих на ДГПЗ (Burkhard F.C. et al., 2020). Водночас в осіб, які приймали препарати з високопотенційною антихолінергічною активністю (толтеродин, оксібутинін, соліфенацин), виявлено збільшення об'єму залишкової сечі та зниження швидкості сечовипускання (De La Cruz J.F. et al., 2015).

Антихолінергічне навантаження (АХН) – це сумарна дія кількох препаратів із різним ступенем антихолінергічної активності (Durán C.E. et al., 2013; Nishtala P.S. et al., 2016). АХН може виникати й при передозуванні антихолінергічними препаратами, і внаслідок патологічної реакції на терапевтичні дози (Rémillard A.J., 1996). АХН є поширеним явищем в осіб віком >65 років, оскільки вони часто приймають антихолінергічні засоби.

Метою представленого доповідачем дослідження було вивчення ролі АХН у розвитку декомпенсації сечового міхура при ДГПЗ. Авторами був обстежений 381 пацієнт із ДГПЗ після оперативного втручання у стадії субкомпенсації (232 особи) і декомпенсації (149 осіб) сечового міхура, що приймали або не приймали антихолінергічні препарати. Серед осіб, яким застосовували антихолінергічні засоби, бали за Міжнародною шкалою оцінки простатичних симптомів (IPSS) і рівень якості життя виявилися вищими, ніж у пацієнтів, які не приймали таких препаратів. Проте у першій групі пацієнтів відзначався більший об'єм залишкової сечі порівняно з другою групою (на 57,8% у групі субкомпенсації й на 81% у групі декомпенсації).

За результатами дослідження у групах встановлено сильний кореляційний зв'язок між наступними показниками:

- об'єм залишкової сечі до операції та кількість балів за шкалою IPSS через 6 міс після неї (прямий зв'язок);
- об'єм залишкової сечі до операції та рівень якості життя через 6 міс після неї (прямий зв'язок);
- об'єм залишкової сечі до операції та швидкість сечовипускання через 6 міс після неї (зворотний зв'язок, який виявлено у групі декомпенсації).

Отже, дослідники довели, що М-холінолітики зменшують прояви гіперактивного сечового міхура й покращують якість життя у пацієнтів із ДГПЗ, однак антихолінергічне навантаження сприяє декомпенсації міхура й погіршує результати оперативного втручання. Збільшення об'єму залишкової сечі при ДГПЗ виступає предиктором декомпенсації сечового міхура.

Підготувала Анна Сакалош

Таблиця 4. Оперативні методи лікування ректоуринарних нориць

Метод	Опис
Пластика переміщенням клаптом короткого м'яза	Один із найпопулярніших методів. Вільні дві третини м'яза використовують для пластики, зберігаючи його васкуляризацію. Це важливо, адже тканини в ділянці нориці мають знижену васкуляризацію і, відповідно, репаративний потенціал. Під час операції виконують розріз на промежині, експозують норицю, сепарують шари уринарного та кишкового тракту, формують підшкірний тунель, переносять клапоть на ділянку фістули й фіксують його. Ефективність методу – 100%.
Пластика переміщенням клаптом чепця (сальника)	Техніка виконання подібна до попередньої. Мобілізацію чепця можна проводити лапароскопічно або відкритим доступом. Ефективність методу – 100%.
Транссфінктерний метод Йорка – Мейсона	Перевагою методу є збереження континентності та іннервації кишки. Під час втручання проводять пошарову реконструкцію промаркованих країв. Ступінь успішності – 88-100%. З досвіду спікера, у п'яти із шести пацієнтів, яким було проведено це втручання, досягнуто повного закриття нориці. До можливих ускладнень належать прямокишково-шкірні нориці, стеноз анального каналу й нетримання калу. Останньому ускладненню можна запобігти, провівши передопераційну сфінктероманометрію та інтраопераційно застосовуючи сфінктерний апарат.



# Сучасна концепція менеджменту чоловічого гіпогонадізму: ефективність замісної терапії тестостероном та контроль безпеки як головні пріоритети

У статті представлено актуальні дані міжнародних клінічних керівництв і рекомендацій щодо замісної терапії тестостероном при чоловічому гіпогонадізмі. Особливу увагу приділено трансдермальним системам доставки тестостерону, які забезпечують оптимальне співвідношення користі й ризику, вирізняються простотою та зручністю застосування. Обґрунтовано необхідність тривалого використання замісної терапії тестостероном у пацієнтів із віковим андрогенним дефіцитом.

**Ключові слова:** чоловічий гіпогонадізм, дефіцит тестостерону, замісна терапія тестостероном, трансдермальний гель, еректильна дисфункція, тестостерон-індукована поліцитемія.

Експерти Європейської асоціації урології (EAU) визначають чоловічий гіпогонадізм як клінічний синдром, що супроводжується зниженням вироблення андрогенів і/або порушенням сперматогенезу й розвивається внаслідок дисфункції яєчок або їх неадекватної стимуляції гіпоталамо-гіпофізарною системою. Гіпогонадізм негативно впливає на функції багатьох органів і, як наслідок, на якість життя пацієнтів, тому своєчасна діагностика й адекватне лікування мають вкрай важливе значення для підтримання чоловічого здоров'я (Salonia A. et al., 2022).

Доведено, що поширеність гіпогонадізму збільшується з віком: основними причинами є центральне ожиріння, супутні захворювання (наприклад, цукровий діабет) і загальне погіршення стану здоров'я (Wu F.C. et al., 2010).

Діагноз гіпогонадізму встановлюється на основі стійких клінічних симптомів і біохімічних ознак дефіциту тестостерону (Salonia A. et al., 2022). Складнощі діагностування чоловічого гіпогонадізму зумовлені головним чином відсутністю специфічних симптомів. Перші клінічні ознаки дефіциту тестостерону, зокрема тривале почуття втоми, апатія, підвищена дратівливість і зниження статевого потягу, лікарі часто пов'язують із наслідками хронічного стресу, тому ранні прояви гіпогонадізму тривалий час залишаються поза увагою (таблиця).

Європейське дослідження старіння чоловіків EMAS продемонструвало, що триада сексуальних симптомів – зниження лібідо, еректильна дисфункція (ЕД) та зменшення частоти спонтанних ранкових ерекцій – є найбільш специфічними ознаками, асоційованими з віковим зниженням рівня тестостерону (Wu F.C. et al., 2010).

Варто зазначити, що у чоловіків з ЕД, яка характеризується багатофакторною етіологією, супутній дефіцит тестостерону визначається у 30% випадків, тобто

в кожного третього чоловіка (Dohle G.R. et al., 2019). Отже, симптоми сексуальної дисфункції є найбільш прогнозованою визначальною ознакою потенційного чоловічого гіпогонадізму. Саме проблеми у сексуальній сфері є найпоширенішою причиною скарг серед дорослих чоловіків. Це вимагає від лікаря не лише глибокого розуміння причинно-наслідкового зв'язку між віковим гіпогонадізмом та ЕД, а й чіткої прихильності до алгоритмів обстеження пацієнтів із такою патологією (рисунок).

Пацієнти із симптомним гіпогонадізмом (рівень загального тестостерону <12 нмоль/л) без специфічних протипоказань є кандидатами для отримання замісної терапії тестостероном (ЗТТ). Однак, перш ніж розпочинати терапію тестостероном, доцільно виявити й усунути потенційно оборотні причини гіпогонадізму (Grober E.D. et al., 2021), а саме:

- гострі захворювання;
- ожиріння;
- вживання препаратів (опіоїди, глюкокортикоїди);
- крайній ступінь дефіциту поживних речовин, анорексія;
- надмірні фізичні навантаження;
- апное сну;
- гіперпролактинемія;
- гемохроматоз;
- гіпоталамічні розлади (хірургічні втручання, травми, випромінювання тощо).

Відповідно до рекомендацій EAU щодо сексуального й репродуктивного здоров'я, метою ЗТТ у чоловіків із гіпогонадізмом є відновлення фізіологічних рівнів тестостерону у плазмі крові, що відповідає середньо-нормальним значенням у молодих осіб (Salonia A. et al., 2022). Проте невизначеність точних порогових значень загального й/або вільного тестостерону, що можуть бути застосовані як цільові показники у процесі лікування, зумовлює деякі

складнощі у клінічній практиці при призначенні ЗТТ. Так, твердження «більше не означає краще» стосовно ЗТТ є особливо актуальним. Незважаючи на те що уніфікованого міжнародного консенсусу з питання цільових показників вільного тестостерону ще не досягнуто, відповідні рекомендації авторитетних урологічних товариств США й Канади можуть представляти певний інтерес для лікарів. Міжнародні експерти встановили, що при проведенні терапії тестостероном у чоловіків із віковим гіпогонадізмом слід підтримувати рівень вільного тестостерону в діапазоні від 14,0 до 20,8 нмоль/л.

Серед доступних трансдермальних форм тестостерону найбільш часто використовуваною є гель як найбільш фізіологічний, простий і практичний спосіб доставки тестостерону. На користь гелю свідчить і можливість швидко припинити його дію у разі побічних ефектів, таких як надмірне підвищення гематокриту або рівня простат-специфічного антигена (Lunenfeld B. et al., 2009). При ініціюванні терапії тестостероном експерти рекомендують використовувати його у формі гелю замість введення препаратів тестостерону пролонгованої дії, щоб терапія могла бути скоригована або призупинена у разі настання побічних ефектів (Salonia A. et al., 2022).

Гель швидко поглинається роговим шаром шкіри, утворюючи резервуар у прилеглих тканинах, звідки тестостерон безперервно вивільняється й

надходить у кровотік протягом 24 год після одноразового щоденного застосування. Доведено, що тестостерон у формі трансдермального гелю ефективно нормалізує рівень гормону у сироватці крові, маючи відмінний профіль безпеки (Salonia A. et al., 2022).

Першу оцінку стану пацієнта рекомендовано проводити через 3 міс після призначення ЗТТ у формі трансдермального гелю. Подальше обстеження може бути проведено через 6 або 12 міс, залежно від особливостей пацієнта, вираженості симптомів, а також результатів біохімічного дослідження.

Взяття зразків крові слід здійснювати через 2-4 год після нанесення гелю, щоб використовувати піковий рівень тестостерону як орієнтир для адекватних терапевтичних доз (Salonia A. et al., 2022). Слід зауважити, що рівень тестостерону після нанесення гелю може змінюватися, тому, вірогідно, знадобиться ще одне вимірювання.

В Україні офіційно затверджений препарат для ЗТТ у формі трансдермального гелю зареєстровано під торговою назвою Андрожель. Препарат представлений у вигляді флакону з помпою-дозатором; 1 г гелю містить 16,2 мг тестостерону. Клінічне дослідження III фази продемонструвало, що Андрожель 16,2 мг/г швидко відновлює нормальний фізіологічний рівень тестостерону у плазмі: після 6 міс щоденного використання 2,5 г гелю середній рівень загального тестостерону зберігався в межах цільового діапазону (14,4-21,35 нмоль/л [415-615 нг/дл]) (Kaufman J. et al., 2011).

Нова форма гелю Андрожель 16,2 мг/г із помпою-дозатором розроблена для заміни раніше представленої форми Андрожель 1% у вигляді пакетиків-саше. Андрожель 16,2 мг/г містить ті самі

Симптоми	Сексуальна функція	Фізичний стан	Психоемоційний стан
Більш специфічні	Зниження лібідо ЕД Зменшення спонтанної/ранкової ерекції	Зниження інтенсивності фізичної активності Труднощі при ходьбі >1 км Погіршення гнучкості	Зниження настрою/перепали настрою Зниження мотивації Втомлюваність
Менш специфічні	Зменшення частоти статевих контактів Зменшення частоти мастурбації Затримка еякуляції	Припливи Зменшення життєвої енергії Зниження фізичної сили/функціональності/активності	Погіршення концентрації або пам'яті Порушення сну

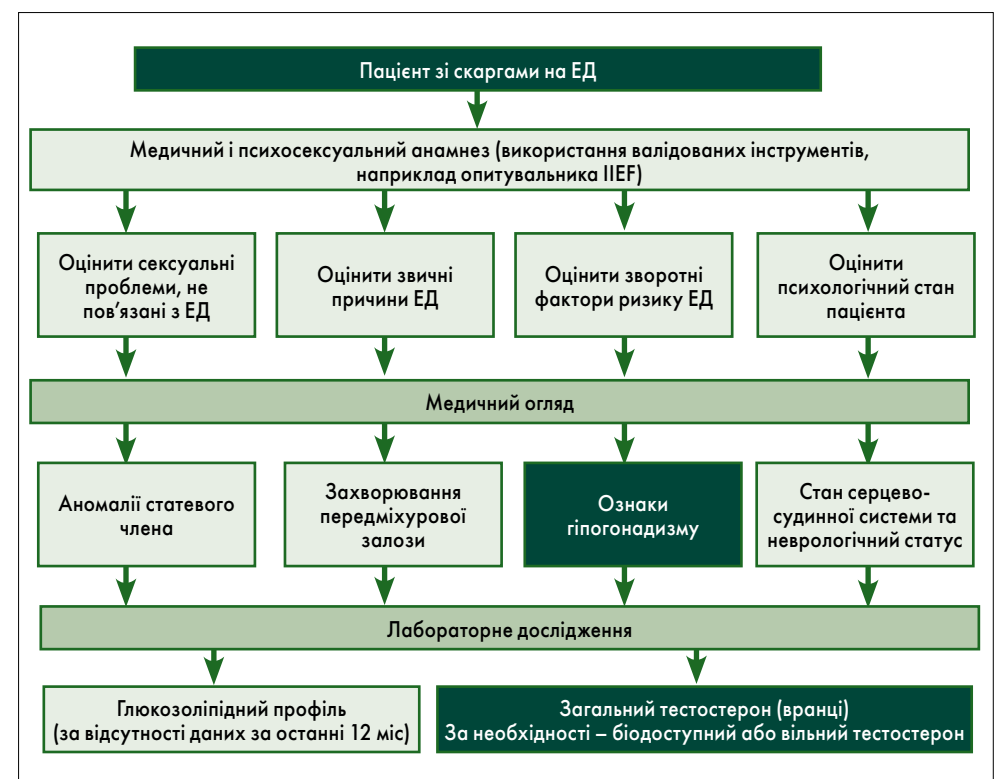


Рис. Мінімальний обсяг діагностичного обстеження пацієнта з ЕД (EAU, 2022)



інгредієнти, що й саше Андрожель 1%, однак гель у флаконі з помпою-дозатором є більш концентрованим. З огляду на це пропорція окремих компонентів дещо відрізняється. Кожне натискання помпи Андрожель 16,2 мг/г забезпечує дозу 1,25 г гелю, що містить 20,25 мг тестостерону. Рекомендована доза становить 2,5 г гелю 1 раз на добу, що відповідає двом натисканням помпи (40,5 мг тестостерону). Андрожель 16,2 мг/г слід наносити вранці, в один і той самий час, легкими рухами на чисту суху неушкоджену шкіру передпліччів і плечей.

Незважаючи на те що прямі порівняльні дослідження двох препаратів не проводилися, наявні фармакокінетичні дані свідчать про те, що при використанні двох натискань на помпу-дозатор гелю (40,5 мг тестостерону) 1 раз на добу середній рівень тестостерону у плазмі крові, який досягається протягом 24 год, є зрівняним із таким, що досягається при застосуванні одного саше Андрожель 1%. Доведено, що при нанесенні трансдермального гелю стабільний рівень тестостерону у крові зазвичай досягається на 2-й день лікування.

Згідно з результатами одного з найбільших плацебо-контрольованих досліджень ЗТТ The Sexual Function Trial of the Testosterone Trials (TTrials) (Snyder P.J. et al., 2016, 2018), застосування тестостерону у формі гелю купірувало сексуальні розлади, зокрема покращувало сексуальну активність, статевий потяг та еректильну функцію, уже через 3 міс після ініціації терапії. У ході досліджень було доведено поліпшення 10 із 12 ознак сексуальної активності (від флірту до статевого акту) у чоловіків із гіпогонадизмом старше 65 років. Ефективність ЗТТ була особливо відзначена при оцінюванні частоти статевих актів, мастурбації та нічних ерекцій відповідно до даних психосексуальної щоденної анкети. Учені довели, що відповідно до даних психосексуальної щоденної анкети PDQ-Q4, ступінь покращення симптомів корелює зі збільшенням рівнів загального й вільного тестостерону та естрадіолу у сироватці крові, однак чітко визначити пороговий рівень тестостерону наразі неможливо. Дослідження за участю 220 чоловіків із метаболічним синдромом і з/без ЦД 2 типу продемонструвало, що застосування тестостерону у формі трансдермального гелю покращувало сексуальну функцію в осіб, які повідомляли про її розлади. Чоловіки відзначали збільшення лібідо й сексуального задоволення, що впливало на поліпшення показників опитувальника Міжнародного індексу еректильної функції (IIEF) (Jones T.H. et al., 2011).

#### Контроль безпеки тестостерон-замісної терапії

Найбільш вагомим аргументом на користь використання тестостерону у формі трансдермального гелю на початкових етапах ЗТТ є здатність контролювати потенційні ризики, які головним чином пов'язані із впливом тестостерону на показники кровотворення. Рекомендації EAU (2022) наголошують на тому, що перед прийняттям спільного з лікарем

рішення про призначення терапії тестостероном пацієнти мають бути повною мірою поінформовані про очікувані переваги такого лікування та можливі несприятливі наслідки використання різних форм препаратів тестостерону.

Дані клінічних випробувань свідчать про те, що найпоширенішим побічним ефектом застосування препаратів тестостерону є збільшення рівня гематокриту, яке зазвичай проявляється через 3-12 міс від початку терапії. Поліцитемія може розвиватися після збільшення дози тестостерону, переходу від трансдермального введення до парентерального, а також за супутньої патології, яка впливає на показник гематокриту. Наявні дані свідчать про те, що ризик розвитку поліцитемії визначається у сукупності складом препарату, його дозуванням і фармакокінетикою.

Доведено, що застосування препаратів, які забезпечують стабільні концентрації тестостерону у сироватці крові (без виражених піків і падінь), пов'язано з низьким ризиком поліцитемії, частота виникнення якої варіює від 13% при застосуванні трансдермального гелю до 67% при призначенні розчинів для внутрішньом'язових ін'єкцій (Pastuszak A.W. et al., 2015). S. Ohlander et al. (2018) дійшли висновку, що короткодіючий ін'єкційний тестостерон асоціюється з вищим ризиком еритроцитозу порівняно з іншими лікарськими формами.

Рівень гематокриту >54% вимагає припинення ЗТТ, зниження дози або заміни форми препарату залежно від клінічної ситуації задля уникнення будь-яких потенційних ускладнень із боку серцево-судинної системи.

Підвищення рівня гематокриту до >54%, яке було попередньо визначене як підстава для припинення ЗТТ або зниження дози тестостерону, відмічалось у 22% (106/491) учасників нещодавно опублікованого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження III фази T4DM при застосуванні ін'єкцій тестостерону ундеканоату тривалої дії (Wittert G. et al., 2021).

#### Тестостерон-індукована поліцитемія: як запобігти розвитку кардіоваскулярних ускладнень

Достеменно відомо, що збільшення в'язкості крові пов'язане з підвищеним ризиком венозної тромбоемболії (ВТЕ), інфаркту міокарда й інсульту (Ohlander S. et al., 2018). Однак взаємозв'язок між тестостерон-індукованою поліцитемією та можливим ризиком серцево-судинних ускладнень ніколи раніше не вивчався. Навіть рекомендації EAU (2022) містять інформацію про порогові значення гематокриту (<54%), які екстраполюються на загальну популяцію.

Наразі опубліковані результати першого дослідження (Ory J. et al., 2022), метою якого було визначити, чи призводить вторинна поліцитемія, асоційована із ЗТТ, до підвищення ризику серйозних кардіоваскулярних подій (СКВП) і ВТЕ. СКВП було визначено як комбінацію смерті від будь-якої причини, інфаркту міокарда й інсульту; ВТЕ – як тромбоз глибоких вен і легеневої емболії. Використовуючи базу даних 74 млн пацієнтів, автори виділили дві когорти чоловіків із низьким рівнем загального тестостерону (<350 нг/дл [12,15 нмоль/л]), які отримували терапію тестостероном: тих, у кого розвинулася поліцитемія (n=42784), і тих, у кого

не розвинулася (n=42784). Поліцитемія при цьому визначалася як рівень гематокриту  $\geq 52\%$ .

Результати дослідження продемонстрували, що у перший рік після ініціювання терапії тестостероном ризик виникнення СКВП й ВТЕ становив 5,2% у чоловіків із поліцитемією та 3,9% – у пацієнтів із нормальним рівнем гематокриту (відношення шансів [ВШ] 1,35; 95% довірчий інтервал [ДІ] 1,13-1,61). Ймовірність виживання (ймовірність 1 року без СКВП/ВТЕ) була значно нижчою у групі пацієнтів із поліцитемією (95% проти 97%,  $p < 0,0001$ ; ВШ 1,22; 95% ДІ 1,04-1,43). Підвищений ризик розвитку гострого інфаркту міокарда (ВШ 1,81; 95% ДІ 1,2-2,7) і ВТЕ (ВШ 1,51; 95% ДІ 1,17-1,94) спостерігався у чоловіків із тестостерон-індукованою поліцитемією. Автори дослідження встановили, що розвиток вторинної поліцитемії на фоні терапії тестостероном може підвищувати ризик СКВП і ВТЕ протягом першого року лікування, тільки якщо рівень гематокриту >52%. Водночас безпосередньо терапія тестостероном (за відсутності поліцитемії) не підвищувала ризик СКВП/ВТЕ у чоловіків із гіпогонадизмом (Ory J. et al., 2022).

- Згідно з новими рекомендаціями EAU, для менеджменту можливих побічних ефектів ЗТТ слід починати саме з тестостерону у формі гелю.
- Ризик ВТЕ та СКВП пов'язаний із поліцитемією (гематокрит  $\geq 52\%$ ), спричиною тестостероном.

- Цей ризик зберігається протягом перших 12 місяців після початку ЗТТ.

• Проведення ЗТТ як Андрожелем, так і Nebido призводить до збільшення рівня гематокриту, але цей ефект є значно більш вираженим у чоловіків, які отримують Nebido ( $p < 0,001$ )\*.

• Видається клінічно значущим не тільки починати терапію з Андрожелем, а й продовжувати її щонайменше 1 рік після ініціації, щоб мінімізувати можливі ризики.

**Висновки численних масштабних досліджень і світовий досвід мають важливе практичне значення для ведення пацієнтів із віковим андрогенним дефіцитом. Наявні дані вказують на необхідність розпочинати лікування з трансдермального гелю тестостерону та дотримуватися цього підходу як мінімум протягом першого року після старту ЗТТ. Простий і фізіологічний спосіб відновлення нормального рівня тестостерону за допомогою гелю Андрожель 16,2 мг/г дозволяє покращити сексуальні симптоми, нормалізувати психологічний стан і значно підвищити якість життя чоловіків.**

Підготувала Дарина Чернікова

## ПРОСТИЙ І ФІЗІОЛОГІЧНИЙ\* СПОСІБ ВІДНОВЛЕННЯ НОРМАЛЬНОГО РІВНЯ ТЕСТОСТЕРОНУ\*\*

- 1 Г ГЕЛЮ МІСТИТЬ 16,2 МГ ТЕСТОСТЕРОНУ
- КОЖНЕ НАТИСКАННЯ ПОМПИ ДОСТАВЛЯЄ 1,25 Г ГЕЛЮ – 20,25 МГ ТЕСТОСТЕРОНУ
- РЕКОМЕНДОВАНА ДОЗА – 2,5 Г ГЕЛЮ 1 РАЗ НА ДОБУ, ЩО ВІДПОВІДАЄ ДВОМ НАТИСКАННЯМ ПОМПИ (40,5 МГ ТЕСТОСТЕРОНУ)

#### 1 НАТИСКАННЯ 1,25 Г ГЕЛЮ



#### 20,25 МГ ТЕСТОСТЕРОНУ

КІЛЬКІСТЬ НАТИСКАНЬ	КІЛЬКІСТЬ ГЕЛЮ	КІЛЬКІСТЬ ТЕСТОСТЕРОНУ, ЩО НАНОСИТЬСЯ НА ШКІРУ (МГ)
1	1,25	20,25
2	2,5	40,5
3	3,75	60,75
4	5,0	81,00

#### АНДРОЖЕЛЬ® – СВІТОВИЙ ЛІДЕР СЕРЕД ТРАНСДЕРМАЛЬНИХ ПРОДУКТІВ ТЕСТОСТЕРОНУ\*\*\*

Гель для зовнішнього застосування. Основні фізико-хімічні властивості прозорий або злегка опалесцюючий безбарвний гель із спиртовим запахом.

#### ПОКАЗАННЯ:

Замісна гормональна терапія тестостероном у дорослих чоловіків з гіпогонадизмом, якщо його дефіцит підтверджений клінічним перебігом і лабораторними тестами.

#### ПРОТИПОКАЗАННЯ:

Діагностований або підозрюваний рак передміурової залози або рак грудних залоз. Підвищена чутливість до тестостерону або до будь-якого іншого компонента препарату.

#### СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ:

Рекомендована доза становить 2 натискання дозуючого пристрою (40,5 мг тестостерону) 1 раз на добу, бажано в один і той же самий час, вранці. Дозова доза може регулюватися лікарем індивідуально для кожного пацієнта залежно від клінічного ефекту і результатів лабораторного контролю, але не має перевищувати 4 натискання дозуючого пристрою (81 мг тестостерону) на добу.

Гель слід наносити пацієнтам самостійно на чисту, суху, здорову шкіру на обох плечах та верхніх частинах рук.

Гель слід наносити легкими рухами, розмазуючи його по шкірі тонким шаром. Гель не слід втирати у шкіру. Дати висохнути протягом принаймні 3-5 хвилин, перш ніж одягатися. Після нанесення гелю вимити руки водою з милом та прикрити місце нанесення одягом після того, як гель висохне.

#### СКЛАД:

testosterone; гель для зовнішнього застосування, 1 г гелю містить тестостерону 16,2 мг; допоміжні речовини: ізопропілміристрат, етанол 96%, карбомер (карбопол 980), натрію гідроксид 0,1 N, вода очищена.

\* Bruno Lunenfeld/Michael Oettel. Therapeutic potential of testosterone gels. Aging Health 2009; 5 (2): 227-245  
 \*\*У чоловіків із підтвердженим гіпогонадизмом. \*\*\*У натуральному та грошовому вираженні за підсумками MAT Q2 2022. Based on internal analysis by Besins Healthcare Monaco using data from the following source: IQVIA MIDAS® for the time period Q2 2022, 2022, 75 countries, – Standard Units, Counting Units, USD MNF (i.e. US dollars at the exchange rates in effect at the time), EUR PUB (i.e. Euros at the exchange rates in effect at the time) & LEU MNF (i.e. Euro fixed quarter exchange rate) – Molecule List = TESTOSTERONE, reflecting estimates of real-world activity. Інструкція для медичного застосування препарату РП № UA / 5301/01/02 від 06.04.2020 р. ІНФОРМАЦІЯ СТОСУЄТЬСЯ ВИКЛЮЧНО ПАЦІЄНТІВ, КОТРИМ АНДРОЖЕЛЬ БУВ ПРИЗНАЧЕНИЙ ЛІКАРЕМ.





**Z. Kora**, д-р медицини, доцент кафедри урології Університету Земмельвейса, директор Андрологічного центру в м. Будапешт, Угорщина; **S. Çayan**, д-р медицини, професор медичної школи Мерсінського університету, член Європейського комітету сексуальної медицини, м. Мерсін, Туреччина; **M.I. Boyko**, д. мед. н., професор, головний науковий співробітник ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС, президент Української асоціації андрології та сексуальної медицини, м. Київ, Україна

# Сучасні підходи до вирішення деяких проблем в урологічних пацієнтів

За матеріалами конференції

У цьому огляді представлено новітні методи діагностики й лікування сечостатевих інфекцій у чоловіків, розглянуто їх вплив на виникнення чоловічого непліддя. Висвітлено особливості терапії варикоцеле у підлітків, а також сучасні методи збільшення статевого члена.

**Ключові слова:** сечостатева інфекція, чоловіче непліддя, секвенування нового покоління, варикоцеле, варикоцелектомія, синдром малого статевого члена, лігаментотомія, філери.



На семінарі «Академія чоловічого здоров'я», організованому Українською асоціацією андрології та сексуальної медицини й групою компаній «МедЕксперт», що відбувся в онлайн-форматі 11 жовтня 2022 року, проблемі сечостатевих інфекцій та сучасному менеджменту чоловічого непліддя було приділено значну увагу. Ця тема знайшла відображення у доповіді «Інфекції та чоловіче безпліддя», яку представив директор Андрологічного центру в м. Будапешт (Угорщина), доцент кафедри урології Університету Земмельвейса, доктор медицини **Zsolt Kora**.

Запальні захворювання органів сечостатевої системи у чоловіків можуть впливати на репродуктивну функцію. Наслідками запалення можуть бути:

- обструкції у сечостатевих органах, переважно викликані висхідними інфекціями, зокрема орхітом, простатитом та епідидимітом;
- порушення сперматогенезу;
- дисфункція мітохондрій та акросом;
- підвищення в'язкості сім'яної рідини;
- фрагментація ДНК сперматозоїдів;
- лейкоцитоспермія;
- бактеріоспермія (не завжди є наслідком інфекції, що підтверджено дослідженнями із ДНК-секвенуванням та виділенням гена 16S рибосомальної РНК).

Враховуючи потенційний зв'язок між непліддям і сечостатевими інфекціями, неплідним чоловікам та пацієнтам, які звертаються за допоміжними репродуктивними технологіями (ДРТ), виконують діагностику андрологічних інфекцій, переважно методом культурального дослідження. Варто враховувати, що цей метод не показаний при заплідненні *in vitro* або при крио-презервації. Отримані результати посіву культури слід оцінювати з обережністю: часто вони виявляються позитивними при застосуванні програм екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), при переміщенні шкірних бактерій у дистальні відділи уретри, що трапляється у 70% випадків. Крім того, за даними одного дослідження, при посіві біоматеріалу від плідних і неплідних чоловіків не спостерігалось статистично значущої різниці, що спростовує зв'язок між наявністю інфекції і непліддям (Jue J.S., Ramasamy R., 2018). Виявлена у результаті обстежень бактеріоспермія не означає порушень із боку сперматозоїдів: її реєструють і в неплідних чоловіків, і в осіб із нормальними показниками спермограми. Разом із тим важливою діагностичною знахідкою, що вказує на наявність сечостатевої інфекції, є лейкоцитоспермія. Якщо вона супроводжується відповідними симптомами, пацієнт підлягає лікуванню (Jue J.S., Ramasamy R., 2018).

Наступним методом діагностики сечостатевих інфекцій є полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР). Цей метод має відносно високу доказову силу при виявленні збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом. Позитивні результати ПЛР асоційовані зі зменшенням кількості

сперматозоїдів, зниженням їх рухливості та порушенням морфології, фрагментацією ДНК статевих клітин і негативними результатами ЕКЗ. Виявлені збудники інфекцій, що передаються статевим шляхом, мають свої особливості (табл. 1).

Новітнім досягненням мікробіології є створення проекту «Мікробіом людини», що суттєво вплинув на розуміння зв'язку між сечостатевими інфекціями та непліддям. Впровадивши у медичну практику секвенування нового покоління, вчені змогли дослідити мікробіоту чоловічої статевої системи. Раніше вважалося, що сперма є стерильною, а виявлені в ній мікроорганізми виникають внаслідок інфекцій. За допомогою секвенування нового покоління встановлено протилежний результат. Доведено, що у яєчка є свій мікробіом, який складають переважно бактерії трьох родів: *Lactobacillus*, *Staphylococcus* та *Gardnerella*. Ці мікроорганізми походять із чоловічих геніталій і позитивно впливають на якість сперми. З іншого боку, деякі бактерії чинять негативний вплив на чоловічу статеву систему. До них належать представники родів *Prevotella*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Neisseria*, *Aerococcus* і *Streptococcus*.

Дослідження мікробіому, взятого у чоловіків, є додатковим методом при застосуванні ДРТ (однак в осіб із ідіопатичним чоловічим непліддям склад мікробіому не є інформативним). Деякі бактерії позитивно позначаються на якості ембріонів, зокрема представники класів *Alphaproteobacteria* та *Gammaproteobacteria*, натомість як інші – негативно, зокрема бактерії з родини *Enterobacteriaceae*.

Існує кілька шляхів впливу мікробіому на чоловічу плідність (Alqawasmeh O., Fok E., Yim H. et al., 2022), зокрема:

- підвищення експресії деяких генів, асоційованих із метаболічними розладами;
- зниження рівня цитокінів;
- вплив на цикл біосинтезу S-аденозил-L-метіоніну:
  - метилювання ДНК;
  - модуляція оксидативного стресу;
  - синтез поліамінів;
- інші фізіологічні процеси, зокрема із залученням гуанілових рибонуклеотидів, L-треоніну, ферментації пірувату тощо.

Підсумовуючи наведені дані, спікер пояснив, що відповідно до сучасних наукових уявлень андрологічні інфекції не мають суттєвого впливу на виникнення чоловічого непліддя, утім вони призводять до певних негативних явищ у функціонуванні репродуктивної системи. Причиною порушень зазвичай є оксидативний стрес. Реактивні форми кисню у певній кількості сприяють інтактності й нормальній функції статевих клітин. У разі оксидативного стресу ендогенних антиоксидантних механізмів стає недостатньо для ліквідування шкідливих вільних радикалів, що викликають пошкодження мембрани сперматозоїдів, посилення фрагментації їх ДНК і чинять генотоксичний ефект. Незважаючи на роль

оксидативного стресу у патогенезі непліддя, на сьогодні не існує стандартних лабораторних методів для його діагностики. Тому при лікуванні чоловічого непліддя недоцільно визначати реактивні форми кисню (Європейська асоціація урології – ЄАУ, 2022).

Крім бактеріальних інфекцій на чоловічу плідність впливають вірусні інфекції. Окремі віруси спричиняють гіпогонадизм та порушення розвитку ембріонів. При застосуванні ДРТ можливе зараження вірусним гепатитом або ВІЛ-інфекцією, тому неплідним парам повідомляють про існуючі ризики. З етичних міркувань репродуктивні центри не можуть відмовити в медичній допомозі парам із хронічними вірусними інфекціями. Під час роботи з пацієнтами-вірусоносцями персонал цих центрів має дотримуватися відповідних запобіжних заходів, тобто застосовувати належне обладнання й досліджувати отриманий біоматеріал в окремих лабораторіях. Для запобігання вірусним статевим інфекціям пацієнтам проводять скринінг та прекоктатну профілактику.

Для терапії сечостатевих інфекцій у чоловіків застосовують антибіотики й антиоксиданти, які можуть покращити показники спермограми, водночас не підвищуючи частоту настання вагітності. Призначаючи лікування, слід враховувати позитивні й негативні ефекти вищезазначених лікарських засобів (табл. 2).

Таблиця 2. Властивості препаратів, що призначають при сечостатевих інфекціях

Антибіотики	
Позитивні властивості	Негативні властивості
Ерадикація мікроорганізмів	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не підвищують частоту настання вагітності</li> <li>• Наслідки інфекцій потребують окремого лікування</li> <li>• Залишаються нелікованими функціональні й анатомічні порушення</li> </ul>
Антиоксиданти	
Позитивні властивості	Негативні властивості
Усунення оксидативного стресу	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ефективність не доведена у рандомізованих контрольованих дослідженнях</li> <li>• Передозування призводить до редуктивного стресу, що негативно впливає на функцію сперми, плідність і має тератогенний ефект</li> <li>• Відсутність лабораторних методів для диференціальної діагностики оксидативного та редуктивного стресу</li> </ul>

Автор доповіді наголосив, що андрологічні інфекції суттєво не впливають на виникнення чоловічого непліддя, при цьому їх лікування може бути доволі проблемним. Антибіотикотерапія, яку зазвичай призначають при сечостатевих інфекціях, не сприяє підвищенню частоти настання вагітності. Антиоксидантне лікування наразі не досліджене, а отже, в арсеналі лікарів немає перевірених комбінацій антиоксидантів та чітко визначених оптимальних доз і тривалості застосування цих препаратів. Тому при антиоксидантній терапії існує ризик передозування й виникнення редуктивного стресу.



Професор медичної школи Мерсінського університету, член Європейського комітету сексуальної медицини, доктор медицини **Selahittin Çayan** (Туреччина) у доповіді «Варикоцеле у підлітків: лікувати чи не лікувати?» розглянув питання доцільності та вибору оптимальних методів лікування цієї патології.

Таблиця 1. Характеристики збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом

Мікроорганізм	Особливості
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Значно частіше виявляють у спермі неплідних чоловіків</li> <li>• Асоціюється зі зниженою якістю сперми</li> <li>• Супроводжується прогресивним зменшенням рухливості, життєздатності сперматозоїдів та фрагментацією їх ДНК</li> </ul>
<i>Mycoplasma hominis</i>	Викликає значне зниження якості сперми
<i>Chlamydia trachomatis</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Виявляється за допомогою ПЛР у 40% неплідних чоловіків</li> <li>• Може спричинити обструктивну азооспермію</li> <li>• Ніколи не виявляється у спермі за допомогою культуральних методів</li> </ul>



Спікер зазначив, що насамперед у такого пацієнта потрібно визначити симптоми варикоцеле, достовірні методи його діагностики і вплив кожного методу терапії на показники спермограми, рівень сироваткових гонадотропних гормонів, об'єм яєчка та потенційну можливість батьківства.

Серед клінічних ознак варикоцеле у підлітків виділяють:

- біль у мошонці;
- м'яка консистенція яєчка;
- зменшення об'єму яєчка.

Ознаки варикоцеле при лабораторній діагностиці включають:

- відхилення рівнів сироваткових гормонів від норми;
- патологічні показники спермограми:
- зниження концентрації сперми;
- зниження рухливості сперматозоїдів;
- зменшення кількості морфологічно нормальних статевих клітин;
- підвищення частки сперматозоїдів із фрагментацією ДНК.

Відповідно до багатьох урологічних настанов, розроблених Американською асоціацією урології, Європейським товариством із репродуктивної медицини, ЄАУ, Міжнародною консультацією щодо урологічних захворювань, Міжнародним товариством з урології, для встановлення діагнозу варикоцеле у дитини чи підлітка достатньо фізикального огляду. Утім спеціалісти Європейського товариства з педіатричної урології рекомендують підтверджувати цей діагноз методом ультразвукового доплерівського дослідження (Çayan S. et al., 2002; Dohle G.R., Glassberg K.I., 2013). Об'єм яєчка визначають за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) або орхідометра, найчутливішим із яких є орхідометр Прадера. УЗД може бути необхідне для оцінювання об'єму яєчка після проведеного лікування, особливо у педіатричних пацієнтів.

Поширеність варикоцеле у педіатричній популяції становить 7,2%, проте лише у 10% хлопчиків із цим захворюванням виявляють атрофію яєчка (Akbay E., Çayan S., Doguk E. et al., 2000). Отже, потреба у терапії варикоцеле виникає у близько 10% підлітків. Щодо лікування варикоцеле існує багато настанов, проте консенсусу із цього питання поки не досягнуто.

Метою терапії варикоцеле є збереження/підтримання репродуктивної функції із застосуванням хірургічного або радіологічного методу.

Абсолютним показанням до хірургічного лікування варикоцеле у підлітків є об'єм яєчка 2 мл або його зменшення на більш ніж 20% (Міжнародна консультація щодо урологічних захворювань, 2022). За даними дослідження, проведеного у США, у 96% випадків показанням до варикоцелектомії було зменшення об'єму яєчка. При цьому пацієнту виконувалася звичайна/лапароскопічна варикоцелектомія або емболізація відповідних судин (Pastuszak A.W., Kumar V., Shah A., Roth D.R., 2014).

Доповідач навів позитивні результати, отримані після терапії варикоцеле. За даними метааналізу (Locke J.A., Noparast M., Kourosch A., 2017), у якому вивчали дані дев'яти рандомізованих контрольованих досліджень за участю 1266 підлітків, після хірургічного або радіологічного лікування варикоцеле, поєднаного з консервативною терапією, встановлено збільшення об'єму яєчка (у середньому на 3,18 мл) та кількості сперматозоїдів (у середньому на 25,54 млн/мл).

За результатами ще одного метааналізу (Nork J.J., Berger J.H., Crain D.S., Christman M.S., 2014), проведеного у популяції чоловіків Північної Америки, після лікування варикоцеле у пацієнтів збільшилася густина сперми (на 14,6 млн/мл) та рухливість сперматозоїдів (на 6,6%). У ході нещодавнього метааналізу досліджень за участю підлітків, що страждали на варикоцеле (Silay M.S., Hoer L., Quadackaers J., 2019), було виявлено, що після проведеного лікування кількість сперматозоїдів у них збільшилась на 25,54 млн/мл, а об'єм яєчка – на 1,52 мл. При цьому постопераційне збільшення тестикулярного об'єму не залежало від ступеня варикоцеле. При проведенні терапії у підлітків старше 14 років об'єм яєчка не збільшувався.

Доповідач зауважив, що лікування варикоцеле у підлітків може бути неефективним із точки зору фертильності. Зокрема, після проведеної терапії у 20% осіб зберігається гормональна дисфункція. Приблизно у половині неплодних пацієнтів із варикоцеле неможливо відновити фертильність. Крім того, не існує клінічно значущих ознак і гормональних показників, які свідчать

про ефективність проведеного лікування (Çayan S. et al., 2002; Çayan S., Shavakhov S., Kadioğlu A., 2009; Samplaski M.K., Jarvi K.A., 2016; Çayan S., Akbay E., 2018).

Вплив терапії варикоцеле на можливість стати батьком вивчений недостатньо. Так, у праці Bogart et al. (2013) не встановлено зв'язку між проведеною терапією варикоцеле та ймовірністю зачати дитину. Проте доповідач із колегами (Çayan S. et al., 2017) провели подібне дослідження, яке виявило, що у хлопчиків після мікрохірургічної варикоцелектомії спостерігалися вищі показники здатності до батьківства, ніж у пацієнтів із контрольної групи. Також у підлітків, які отримали відповідне лікування, пройшло менше часу до моменту зачаття. Отримані дані були статистично значущими ( $p < 0,005$ ), а проведення варикоцелектомії підвищувало ймовірність батьківства у 2,42 раза.

Незважаючи на позитивні результати, отримані після лікування варикоцеле, вчені досі обговорюють доцільність такої терапії. У двох третин підлітків із варикоцеле виявляють нормальні показники спермограми, незалежно від стадії захворювання. При цьому патологічні показники спермограми можуть покращуватись без хірургічного лікування, а нормальні – погіршуватись. Поки не встановлено, чи впливає ступінь варикоцеле на потенційне виникнення подальших порушень. Учені припускають, що в майбутньому для визначення потреби в лікуванні цієї категорії пацієнтів можна буде проводити дослідження за допомогою стимуляційної проби з гонадотропін-релізінг-гормоном або визначення сироваткового інгібіну В (Chu D.I., Zderic S.A., Shukla A.R., 2017).

Після проведеної терапії варикоцеле підлітки підлягають щорічному контролю, що передбачає фізикальний огляд із визначенням об'єму яєчка та показників спермограми.



Доповідь «Збільшення статевого члена» представив президент Української асоціації андрології та сексуальної медицини, головний науковий співробітник ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС, доктор медичних наук, професор Микола Іванович Бойко.

Проблема сьогодні є актуальною, адже в умовах ведення бойових дій травми статевих органів почастішали, і чоловіки більше звертаються до уролога для компенсації цих ушкоджень.

У нормі середня довжина неерегованого статевого члена становить  $8,8 \pm 1,84$  см, у стані ерекції –  $13-15,6 \pm 1,9$  см, а показники окружності – відповідно  $9,4$  і  $11,39$  см (Wylie K.R., Eardley I., 2007). Метою збільшення пеніса є поліпшення якості статевих стосунків, а також усунення у чоловіка психологічного дискомфорту, пов'язаного з маленьким статевим членом/мікропенісом (пенільна дисморфобія, синдром малого статевого члена).

Причини істинного зменшення статевого члена:

- мікропеніс;
- хвороба Пейроні;
- кавернозний фіброз;
- наслідки травм, операцій (радикальна простатектомія);
- олеогранульома;
- епіспадія;
- гіпоспадія;
- коротка вуздечка статевого члена.

Причина відносного зменшення статевого члена – прихований статевий член.

Деякі стани, що супроводжуються зменшенням статевого члена, є вродженими (мікропеніс), інші – набутими (наприклад, зменшення статевого члена внаслідок осколкового поранення й подальшого рубцювання). У більшості випадків зменшення статевого члена викликає у пацієнта синдром малого статевого члена, тобто тривожність із приводу його недостатніх розмірів. Чоловіки із цим синдромом прагнуть підвищити зовнішню привабливість, усунути тілесну диспропорцію і підвищити самооцінку. Цей стан часто пов'язаний із «синдромом роздягальні», коли чоловік мимоволі порівнює себе з іншими чоловіками, які перебувають із ним у душовій або сауні. За результатами дослідження M.F. van Driel et al. (1998), до якого було залучено 10 тис. чоловіків, більшість учасників були стурбовані розміром пеніса у спокійному стані, тобто мали «синдром роздягальні».

Серед чоловіків із синдромом малого статевого члена можна визначити такі цільові групи пацієнтів, що прагнуть покращити пропорції свого тіла:

- бодібілдери;
- чоловіки нетрадиційної сексуальної орієнтації;
- метросексуали;
- уродженці Південно-Східної Азії;
- чоловіки «невисокої сексуальної культури»;
- всі інші чоловіки.

Методи корекції малого статевого органа поділяються на консервативні (психологічні, вакуумний, тракційний) та інвазивні (ін'єкційний, графтинг, видовження статевого члена, корпоропластика). При застосуванні консервативних апаратних методів, тобто при носінні вакуумного приладу, можна досягти подовження статевого органа на 1 см; при використанні екстендера – на 2,3 см (Hehemann M.C. et al., 2019).

Хірургічні методи подовження статевого члена включають:

- ліпосакція;
- лігаментотомія, пластика шкіри;
- ковзне подовження;
- пластика шкіри калитки;
- роз'єднуюча техніка за методом S. Perovic.

Проводячи ліпосакцію і ліпофілінг лобкової, здухвинної та пупкової ділянок, досягають більшого випинання пеніса назовні. При лігаментотомії розсікають зв'язки статевого члена, у результаті чого його внутрішня частина виходить назовні й, таким чином, збільшується довжина. За допомогою цього методу досягають відносного збільшення довжини пеніса. «Перевернута» пластика за типом «V-Y» полягає у виконанні дорзального V-подібного розрізу, який закривають шкірою для отримання Y-подібної форми, щоб збільшити статевий орган на довжину дорзальної шкіри (рис. 1).

Автор доповіді з колегами практикують шкірну пластику за методом CROSS-пластики, у ході якої поперечний розріз закривається поздовжньо (Boiko M., Notsek M., Boiko O., 2022).

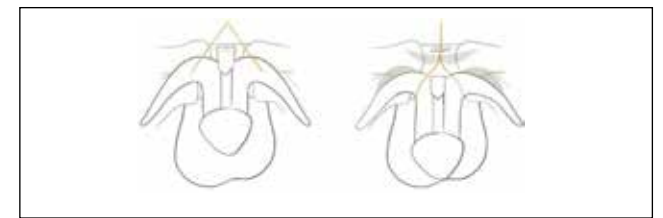


Рис. 1. «Перевернута» пластика за типом «V-Y» (Campbell J., Gillis J., 2017)

Під час ковзного подовження витягують пеніс, відділяючи судинно-нервовий пучок і губчасте тіло. Потім виконують поздовжні розрізи у положеннях на 3-й та 9-й годинах, роблять проксимально-дорзальний і дистально-вентральний розрізи. Застосовують тракцію, завдяки якій дистальна частина статевого члена ковзає від проксимального відділу, межею якого є довжина уретри та судинно-нервових пучків. У дефекти оболонки пеніса, утворені у ході процедури, встановлюють протез (рис. 2).

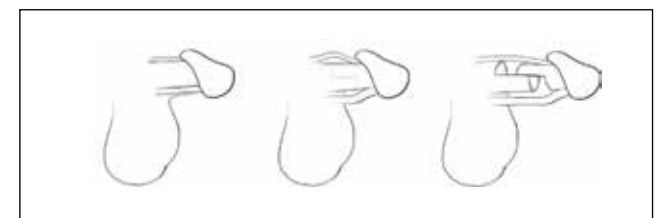


Рис. 2. Ковзне подовження (Campbell J., Gillis J., 2017)

При застосуванні методу S. Perovic статевий член витягують, судинно-нервовий пучок і губчасте тіло відокремлюють від кавернозних тіл. Потім відокремлюють верхівку головки від верхівки кавернозних тіл, внаслідок чого між цими структурами утворюється простір. Між кінчиком кавернозних тіл і верхівкою головки встановлюють трансплантат аутологічного реберного хряща, формуючи перебудований статевий орган (рис. 3).

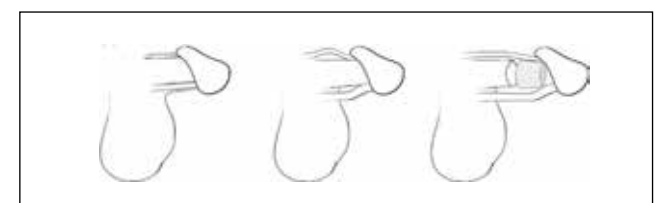


Рис. 3. Роз'єднуюча техніка за методом S. Perovic (Campbell J., Gillis J., 2017)

Продовження на стор. 16.



**Z. Kora**, д-р медицини, доцент кафедри урології Університету Земмельвейса, директор Андрологічного центру в м. Будапешт, Угорщина;  
**S. Сауап**, д-р медицини, професор медичної школи Мерсінського університету, член Європейського комітету сексуальної медицини, м. Мерсін, Туреччина; **М.І. Бойко**, д. мед. н., професор, головний науковий співробітник ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС, президент Української асоціації андрології та сексуальної медицини, м. Київ, Україна

## Сучасні підходи до вирішення деяких проблем урологічних пацієнтів

Продовження. Початок на стор. 14.

Хірургічні засоби, що використовуються для потовщення пеніса:

- синтетичні матеріали, встановлювані у якості вкладки між фасціями статевого члена;

- шкірно-жировий клапоть;
- м'язовий клапоть на ніжці;
- біорозчинна матриця, розсмоктування якої стимулює ріст власного колагену.

Філери для потовщення пеніса:

- засоби для ліпофілінгу;
- гіалуронова кислота;

- полімолочна кислота;
- поліметилметакрилат;
- декстран.

При потовщенні пеніса хірургічними методами можуть виникати наступні ускладнення: набряк, серома, некроз і виникнення рубця. Тому потовщення краще проводити ін'єкційним методом, застосовуючи для цього різні види наповнювачів (філерів) (табл. 3).

Філери вводять зазвичай у положенні на 10-й і 14-й годинах між фасціями Бака і Дартоса, напрям введення – ретроградно-віяловий. При філерному потовщенні

можна досягти збільшення окружності пеніса на 2-4 см і подовження його на 1-1,5 см. Кінцевий результат залежить від розміру статевого члена та кількості введеного філера (Бойко М., Ноцек М., 2021). Окремо можна збільшувати головку на 0,5-1,5 см, вводячи в неї 2-4 мл філера.

За даними доповідача, після застосування філерів практично всі пацієнти задоволені процедурою: про збільшення частоти статевих актів повідомили 75% пацієнтів, а про задоволеність статевим життям – 85% осіб.

Можна виділити наступні переваги філерних ін'єкцій:

- проведення процедури в амбулаторних умовах;
- застосування місцевої анестезії;
- коротка тривалість процедури;
- можливість повторного введення філера;
- відсутність серйозних ускладнень;
- зворотність ефекту за потреби;
- кращий ефект за нижчих витрат на лікування;
- більш тривалий ефект;
- стимуляція росту власних клітин.

Серед можливих ускладнень після введення філерів відзначають болісність, нерівномірний розподіл наповнювача, формування гранул, накопичення наповнювача у крайній плоті, гематоми й петехії. Як і при інших хірургічних втручаннях, при операціях зі збільшення статевого члена описані летальні випадки, причиною яких може бути загальна анестезія, що провокує загострення наявних у пацієнта серцевих захворювань, або потрапляння місцевого анестетика у кровоносну судину, внаслідок чого може виникнути зупинка серця. Крім того, філер, особливо жировий, може викликати емболію кровоносних судин. Зрештою, під час процедури можливе випадкове передозування седативних препаратів. Тому застосування філерних ін'єкцій має бути обґрунтованим і виконуватись у спеціалізованих медичних закладах.

Підготувала **Анна Сакалош**



Таблиця 3. Класифікація ін'єкційних наповнювачів пеніса

Вид наповнювача	Особливості	Тривалість дії
<b>Наповнюючі агенти:</b> гіалуронова кислота, жир	Надають додаткового об'єму	12-18 міс
<b>Біостимулюючі філери:</b> біорозсмоктуючі полімери, полімолочна кислота, полікапролактон та ін.	Підтримують утворення у тканинах власного колагену. Підсилюють пружність, наповненість, щільність шкіри	2-3 роки

ВІСНИК **online**

щомісячний  
дайджест  
для лікарів



Щомісяця ми збираємо найкращі (за читацьким рейтингом) матеріали з усіх наших друкованих видань – газет і журналів. Тепер ви можете швидко та легко знімати інформаційні «вершки».

Як? - Просто підпишіться на щомісячну розсилку «Вісник online» та читайте без обмежень!

**Health-ua.com**  
Спеціалізоване  
Медичне  
портал

**Видавничий дім  
«Здоров'я України»**

**Health-ua.com**



С. Д'Аґате та співавт., Університетський коледж Лондона, Великобританія

# Вплив ранньої та відтермінованої комбінованої терапії дутастеридом/тамсулозином на ризик виникнення гострої затримки сечі та проведення хірургічного втручання у хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози

У публікації представлено огляд дослідження, у якому визначали вплив відтермінованої комбінованої терапії дутастеридом 0,5 мг і тамсулозином 0,4 мг на ризик виникнення гострої затримки сечі та потреби у проведенні хірургічного втручання із приводу доброякісної гіперплазії передміхурової залози у пацієнтів із помірними та тяжкими симптомами нижніх сечових шляхів із ризиком прогресування захворювання. За допомогою змодельованих симуляційних клінічних досліджень було встановлено ризики оперативного втручання в осіб із гострою затримкою сечі як наслідок відтермінованого призначення комбінованої терапії. **Ключові слова:** симптоми нижніх сечових шляхів, доброякісна гіперплазія передміхурової залози, комбінована терапія дутастеридом/тамсулозином, гостра затримка сечі, симуляційні клінічні дослідження.

Купірування надокучливих симптомів нижніх сечових шляхів (СНСШ) – основний напрямок терапії, у т.ч. й у пацієнтів із підтвердженим діагнозом доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) [1]. На даний час це лікування охоплює консервативні, фармакологічні та хірургічні методи. Зокрема, препаратами першої лінії терапії є інгібітори 5 $\alpha$ -редуктази з/без антагоністами  $\alpha$ -адренорецепторів ( $\alpha$ -блокаторами) та інгібіторами фосфодіестерази 5-го типу [1, 4]. Фармакологічний базис застосування комбінованої терапії (КТ) ґрунтується на тому, що, крім впливу  $\alpha$ -блокаторів на скоротливість гладкої мускулатури передміхурової залози, інгібітори 5 $\alpha$ -редуктази ефективно знижують концентрацію дигідротестостерону у сироватці крові та простаті, що викликає інволюцію тканини залози [8].

У нещодавній праці S. D'Agate et al. описали довгострокові ефекти відтермінованої КТ дутастеридом/тамсулозином за допомогою симуляційних клінічних досліджень [21]. Учені виявили статистично значущі відмінності у частці пацієнтів, які досягли клінічної відповіді (зменшення балів за Міжнародною шкалою оцінки простатичних симптомів [IPSS] на  $\geq 25\%$  порівняно з вихідним рівнем) при переході з монотерапії тамсулозином на КТ. Ці результати підтверджують чинні рекомендації щодо призначення КТ ( $\alpha$ -блокатор + інгібітор 5 $\alpha$ -редуктази) як першочергову опцію у чоловіків, які мають помірні й тяжкі СНСШ із ризиком прогресування захворювання [22, 23].

## Методи

На основі даних 10 238 пацієнтів були проведені симуляційні клінічні дослідження для оцінки ризику хірургічного втручання із приводу гострої затримки сечі (ГЗС) протягом 48 міс при помірних та тяжких СНСШ у пацієнтів із ДГПЗ. Учені порівнювали групи хворих, яким КТ призначалася від самого початку лікування, та тих, яким вона була призначена внаслідок незадовільної відповіді на монотерапію тамсулозином.

Були проаналізовані наступні групи:

- прийом тамсулозину у якості монотерапії,
- прийом комплексного препарату дутастерид + тамсулозин,
- початковий прийом тамсулозину з наступним переходом на комплексний препарат (дутастерид + тамсулозин) через 1, 3, 6, 12 та 24 міс від початку лікування.

## Симуляційне клінічне дослідження

Симуляційні дослідження дозволяють оцінити потенційні наслідки відтермінованого призначення комплексного препарату (дутастерид + тамсулозин). Показанням до переходу з монотерапії тамсулозином на КТ було погіршення симптомів або їх покращення менше ніж на 25% від вихідного рівня, оцінених за шкалою IPSS [21].

## Результати та обговорення

Симуляційні дослідження дозволили оцінити потенційні наслідки відтермінованого призначення КТ (дутастерид + тамсулозин). Так, у пацієнтів, яким початково була призначена монотерапія тамсулозином, а перехід на КТ відбувся лише через 6, 12 та 24 міс, не було виявлено інших факторів ризику хірургічного втручання із приводу ГЗС окрім відтермінованого призначення КТ (рисунки).

У чоловіків із помірними або тяжкими СНСШ із ризиком прогресування захворювання інгібітори 5 $\alpha$ -редуктази разом із  $\alpha$ -блокатором є першочерговою ланкою вибору, що рекомендовано клінічними гайдлайнами [1]. Однак у рутинній клінічній практиці хворих із помірними або тяжкими СНСШ із ризиком прогресування захворювання продовжують лікувати лише  $\alpha$ -блокаторами [27].

Велике ретроспективне дослідження показало, що пацієнти, які отримували дутастерид за призначенням уролога, мали нижчий ризик операції із приводу ДГПЗ, ніж ті, хто отримував фінастерид [30]. Відповідно до вищезгаданих даних, результати наведеного моделювання клінічних досліджень вказують на те, що тамсулозин не знижував

ризик хірургічного втручання із приводу ГЗС і що відтермінування КТ на пірвоку і більше призводило до статистично значущого збільшення частоти ускладнень.

Ранній початок лікування дутастеридом + тамсулозином у вигляді КТ (<6 міс затримки) характеризувався приблизно трикратним зниженням відносного ризику порівняно з тамсулозином (Cook S.F. et al., 2016). Цей ефект поступово зменшувався зі збільшенням часу переходу від монотерапії тамсулозином до КТ: чим довшим було відтермінування, тим вищою була частота подій. Ця перевага доповнювалася впливом КТ (дутастерид + тамсулозин) на послаблення симптомів, що оцінювалося за шкалою IPSS. У дослідженні D'Agate S. et al. (2019) встановлено, що ранній початок КТ призводив до значно вищого рівня відповіді на лікування та проявлявся більшою частотою пацієнтів із покращенням СНСШ (зменшення балів за шкалою IPSS  $\geq 50\%$ )

порівняно з відтермінуванням КТ на пірвоку та більше.

## Висновки

Використання симуляційних клінічних досліджень дозволило визначити, що відтермінування КТ на  $\geq 6$  міс значно підвищує у пацієнтів ризик хірургічного втручання із приводу ГЗС на відміну від хворих, які одразу розпочинають лікування з прийомом комплексного препарату (дутастерид + тамсулозин). Ранній початок КТ не лише забезпечує кращу відповідь на лікування та загальне поліпшення симптомів [36], а й уповільнює прогресування захворювання шляхом зниження ризику хірургічного втручання із приводу ГЗС. Однак такі переваги необхідно зважувати індивідуально, беручи до уваги ризик прогресування та ймовірний розвиток побічних дій ліків, а також враховуючи власні вподобання пацієнта.

Список літератури знаходиться у редакції.

Підготувала **Єлизавета Лисицька**

Реферативний огляд за матеріалами: S. D'Agate et al. Impact of early vs. delayed initiation of dutasteride/tamsulosin combination therapy on the risk of acute urinary retention or BPH-related surgery in LUTS/BPH patients with moderate-to-severe symptoms at risk of disease progression. World Journal of Urology (2021) 39:2635-2643.



## ОБҐРУНТОВАНА КОМБІНАЦІЯ для зниження ризику клінічного прогресування ДГПЗ та розвитку ускладнень СНСШ<sup>1-4</sup>

ДГПЗ – доброякісна гіперплазія передміхурової залози.  
СНСШ – симптоми нижніх сечовивідних шляхів



Капсули 0,5 мг/0,4 мг № 30, 90 капсул у флаконі

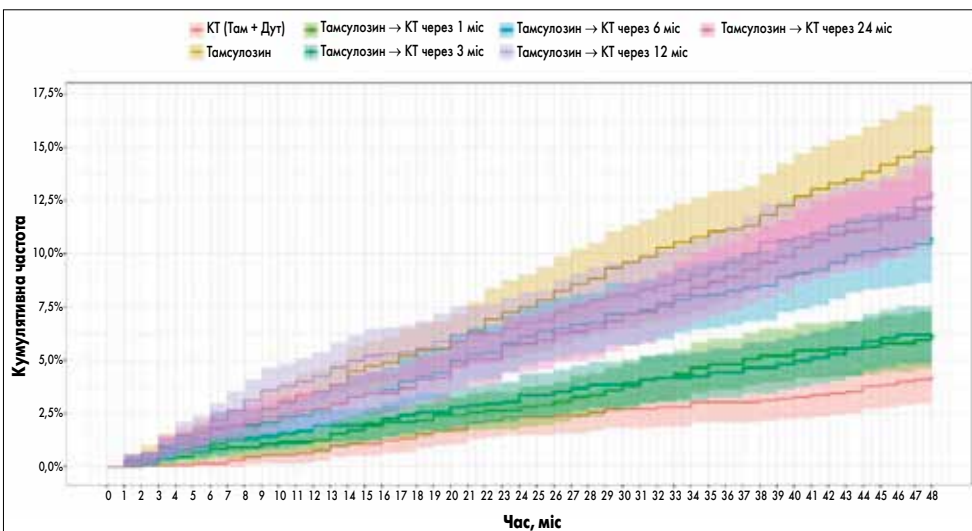
## ДУТАСТЕРИД/ТАМСУЛОЗИН-ВІСТА

- взаємодоповнювальний механізм дії<sup>1</sup>
- забезпечує кращу відповідь на лікування та загальне поліпшення симптомів порівняно з монотерапією<sup>2,3</sup>
- клінічний ефект комбінації переважає показники монотерапії<sup>3,4</sup>

**ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ. Дутастерид/Тамсулозин-Віста 0,5 мг/0,4 мг.** Склад: 1 капсула містить дутастериду 0,5 мг та тамсулозину гідрохлориду 0,4 мг. Показання: Лікування помірних та тяжких симптомів доброякісної гіперплазії передміхурової залози. Зменшення ризику виникнення гострої затримки сечі та необхідності хірургічного втручання у пацієнтів із помірними та тяжкими симптомами доброякісної гіперплазії передміхурової залози. Протипоказання: Не застосовувати для лікування жінок і дітей. Протипоказаний пацієнтам з підвищеною чутливістю до дутастериду, інших інгібіторів 5 $\alpha$ -редуктази, тамсулозину (включаючи тамсулозиніндукованій ангіоневротичній набір), інших компонентів препарату або до сс і вранку. Протипоказаний пацієнтам, які мають в анамнезі ортостатичну артеріальну гіпотензію. Протипоказаний пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю. Можливі побічні реакції, зокрема запаморочення, імпульсія, порушення (включення) лібдо, ерекція, заворування грудних залоз, з повною інформацією стосовно побічних дій можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Категорія відпуску: За рецептом. Виробник: Лабораторія Леон Фарма, С.А., Іспанія. Завантажено: Містрал Кетпал Менеджмент Лмітед, Англія. PFT UA/18497/01/01. Наказ МОЗ № 2970 від 22.12.2020 р. рішенням.

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Повна інформація про лікарський засіб містить інструкція для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням препарату необхідно проконсультуватися з лікарем та ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.  
1. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу Дутастерид/Тамсулозин-Віста 0,5 мг/0,4 мг. 2. D'Agate S, Chavan C, Manyak M, et al. Impact of early vs. delayed initiation of dutasteride/tamsulosin combination therapy on the risk of acute urinary retention or BPH-related surgery in LUTS/BPH patients with moderate-to-severe symptoms at risk of disease progression. World J Urol. 2021 Jul;39(7):2635-2643. doi: 10.1007/s00345-020-03587-0. Epub 2020 Dec 18. PMID: 33327513. PMCID: PMC8332595. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33327513/. 3. D'Agate S, Wilson T, Adair B, et al. Impact of disease progression on individual IPSS trajectories and consequences of immediate versus delayed start of treatment in patients with moderate or severe LUTS associated with BPH. World J Urol. 2020 Feb;38(2):463-472. doi: 10.1007/s00345-019-02783-x. Epub 2019 May 11. PMID: 31079189. PMCID: PMC6994451. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31079189/. 4. Roehrborn C, Siami P, Barkin J, Danesh R, Mason-Nebel K, Nikody L, Montali BB, Goffinet RP, Montorsi F, ComBAT Study Group. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the ComBAT study. Eur Urol. 2010 Jan;57(1):123-31. doi: 10.1016/j.eururo.2009.09.035. Epub 2009 Sep 19. Erratum in: Eur Urol. 2010 Nov;58(5):801. PMID: 19825505. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19825505/.

**ВІСТА**  
НОВИ МОЖЛИВОСТІ  
ЩО ВІДКРИВАЮТЬ ПЕРСПЕКТИВИ  
vista-medclub.com  
vista.org.ua



**Рис. Кумулятивна частота хірургічного втручання із приводу ГЗС у різних групах лікування**  
Графік кумулятивної частоти хірургічного втручання із приводу ГЗС протягом 48 міс, стратифіковану за групами лікування. Лінії представляють середню кумулятивну частоту хірургічного втручання із приводу ГЗС за певний час, затінені ділянки – 95% довірчі інтервали



# Клініко-анатомічне обґрунтування доцільності одномоментної залобкової простатектомії та симультанної передочеревинної герніопластики у хворих на доброякісну гіперплазію простати й пахвинну грижу

**У статті обґрунтовано доцільність застосування одномоментної залобкової простатектомії та симультанної передочеревинної пахвинної герніопластики. Описано фактори, які впливають на виникнення пахвинних гриж після простатектомії. Представлено власні результати виконання одномоментної залобкової простатектомії та симультанної передочеревинної пахвинної герніопластики.**

**Ключові слова:** доброякісна гіперплазія передміхурової залози, пахвинна грижа, анатомія залобкового та ретроінгвінального просторів, одномоментна залобкова простатектомія, симультанна передочеревинна пахвинна герніопластика.

Серед складних і невирішених питань урології та герніології значне місце посідають симультанні операції з приводу доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) і пахвинної грижі. Пахвинні грижі часто виявляють у хворих, яким виконують хірургічні втручання із приводу ДГПЗ, а також вони нерідко виникають після перенесеної простатектомії. З огляду на це можливість симультанної герніопластики при виконанні простатектомії із приводу ДГПЗ є актуальним питанням як урології, так і абдомінальної хірургії.

Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урології (EAU, 2022), операцією першого вибору при ДГПЗ великих розмірів (>80 мл) є відкрита простатектомія (черезміхурова, залобкова) [10]. Незважаючи на впровадження методик малоінвазивних трансуретральних лазерних енуклеацій простати, лапароскопічних і роботизованих простатектомій у хворих на ДГПЗ, інтерес до відкритих простатектомій в Україні та світі не спадає [1, 2, 4, 5, 8, 13].

За даними літератури [2, 3, 6, 7, 9, 11, 12], пахвинну грижу виявляють у 3-25% хворих, яким виконують хірургічні втручання із приводу ДГПЗ. Крім того, у 7-21% осіб після простатектомії виникають пахвинні грижі [14]. Наявність пахвинної грижі погіршує якість життя пацієнтів, які страждають на ДГПЗ, і несе потенційну загрозу защемлення із розвитком тяжких ускладнень. Виконання герніопластики у хворого із ДГПЗ може ускладнюватися затримкою сечі у післяопераційному періоді. У зв'язку із цим одномоментне проведення симультанної герніопластики при виконанні простатектомії із приводу ДГПЗ є доцільним у таких пацієнтів [2, 6, 7]. Висока ймовірність потрапляння інфікованої сечі у передміхуровий та залобковий простори при виконанні черезміхурової простатектомії та встановленні надлобкового дренажу сечового міхура (СМ) втримує урологів від симультанної передочеревинної герніопластики імплантатом та черезміхурової простатектомії. При виконанні одномоментної залобкової простатектомії ймовірність потрапляння сечі та інфікування передміхурового й залобкового просторів значно зменшується завдяки знаходженню під час операції уретрального катетера у СМ та відсутності розтину передньої стінки міхура.

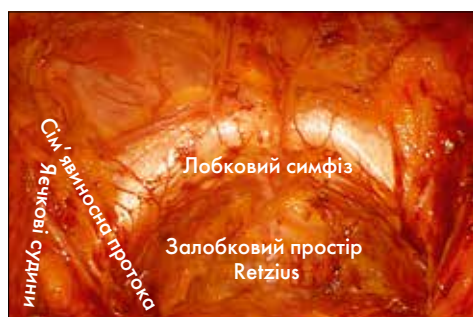
В українських літературних джерелах не описані випадки одномоментної залобкової (черезміхурової) простатектомії

та симультанної передочеревинної герніопластики у хворих на ДГПЗ та пахвинну грижу.

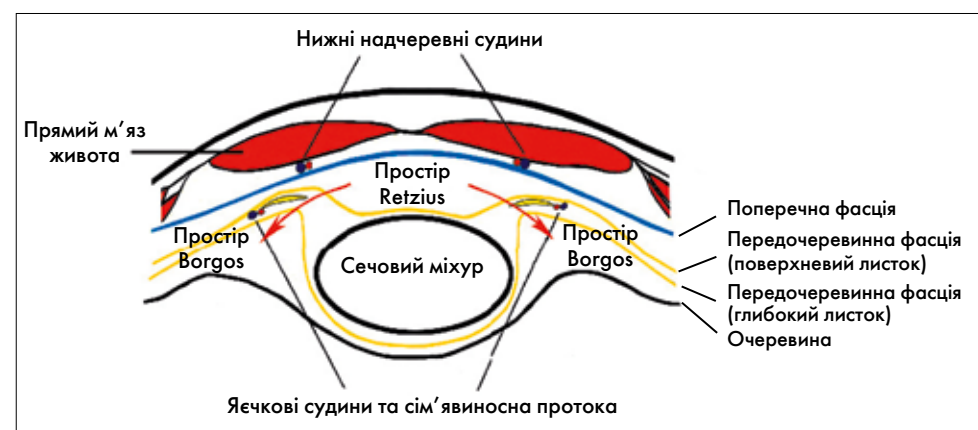
Мета дослідження – з позиції клініко-анатомічної будови залобкового простору та задньої стінки пахвинного каналу обґрунтувати доцільність застосування одномоментної залобкової простатектомії та симультанної передочеревинної пахвинної герніопластики; визначити фактори, які впливають на виникнення пахвинних гриж після простатектомії; представити власні результати виконання одномоментної залобкової простатектомії та симультанної передочеревинної герніопластики у хворих на ДГПЗ та пахвинну грижу.

Залобкову простатектомію проводять у залобковому просторі, який вперше описав шведський анатом А. Retzius (1796-1860) [2]. Анатомічні межі залобкового простору: попереду – лобковий симфіз, латерально – лобкові дуги та затульний м'яз, позаду – СМ. Дном залобкового простору є передня поверхня простати. Простір містить жирову клітковину та венозне сплетення Santorini (рис. 1).

Передочеревинну пахвинну герніопластику виконують у ретроінгвінальному



**Рис. 1.** Інтраопераційний вигляд залобкового простору (вигляд зверху)



**Рис. 2.** Анатомія залобкового простору Retzius та ретроінгвінального простору Borgos на поперечному розрізі

(позадупахвинному) просторі, який вперше описав французький анатом А. J. Borgos (1786-1825) [2]. Цей простір розташований у передочеревинному просторі глибше та позаду пахвинної зв'язки (рис. 2, 3). Ретроінгвінальний простір межує із залобковим простором, простягаючись у нього з медіальної сторони. Анатомічні межі ретроінгвінального простору: попереду – поперечна фасція, позаду – очеревина, латерально – клубова фасція та стінка таза, медіально – нижні надчеревні судини.

Анатомія задньої поверхні передньої черевної стінки, медіальної та латеральної пахвинних кільця представлена на рис. 4. Внутрішній отвір пахвинного каналу знаходиться назовні від нижніх надчеревних судин та відповідає латеральній пахвинній ямці. Це місце виходу косої пахвинної грижі. Медіально від нижніх надчеревних судин розташована медіальна пахвинна ямка, яка є місцем виходу прямої пахвинної грижі. Під пахвинною зв'язкою медіальніше стегнових судин розташована стегнова ямка – місце виходу стегнової грижі (зустрічається переважно у жінок). М'язово-гребінчастий отвір є місцем виходу пахвинних і стегнових гриж через слабкі місця у поперечній фасції.

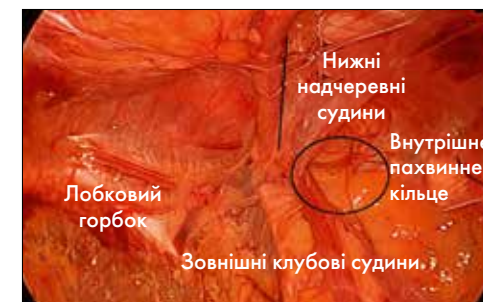
Поперечна фасція в ділянці латеральної та медіальної пахвинних ямок має поперечний напрямок і потовщення по мірі наближення до пахвинної зв'язки. Задню частину пахвинної зв'язки та потовщення поперечної фасції називають клубово-лобковим трактом (Thompson) [2]. Він з'єднує передню верхню ость клубової кістки з лобковим горбком. Сучасні підручники анатомії та абдомінальної хірургії

визначають клубово-лобковий тракт як ущільнення поперечної фасції. Внутрішній отвір пахвинного каналу розташований на 1-1,5 см вище середини пахвинної зв'язки, є отвором у поперечній фасції, через який проходить сим'яний канатик у чоловіків та кругла зв'язка матки у жінок. Пахвинні грижі утворюються вище пахвинної зв'язки, стегнові – нижче.

При виконанні передочеревинної герніопластики вище пахвинної зв'язки визначають наступні орієнтири: прямий м'яз живота, нижні надчеревні судини, арка поперечного м'яза живота, латеральна та медіальна черевні ямки. Уперше залобкова простатектомія була виконана у залобковому просторі Retzius, а симультанна передочеревинна герніопластика – у ретроінгвінальному просторі Borgos, які межують між собою.

Для обґрунтування доцільності залобкової простатектомії та симультанної передочеревинної герніопластики було вирішено визначити відстань від середини міхурово-простатичного з'єднання до середини отвору прямої та косої пахвинних гриж після відведення грижового мішка з правого та лівого боків. Для виконання залобкової простатектомії та симультанної герніопластики використовували поперечний розріз у надлобковій ділянці, черевця прямого м'яза живота розділяли по середній лінії [2]. Міхурово-простатичне з'єднання чітко ідентифікується як до, так і після проведення простатектомії та накладання анастомозу між шийкою СМ та капсулою передміхурової залози. Після відведення грижового мішка також чітко ідентифікується вид пахвинної грижі по відношенню до нижніх надчеревних судин та її поперечний діаметр, а також легко визначається середина поперечного діаметра грижі (рис. 5, 6).

Нами було виконано 36 симультанних герніопластик у 32 хворих (у 4 пацієнтів виконали герніопластику з обох боків): із правого боку пахвинну грижу виявили у 20 випадках, із лівого – у 16. Усі симультанні герніопластики виконували із поперечного надлобкового доступу, довжина якого коливалась від 15 до



**Рис. 3.** Інтраопераційний вигляд залобкового простору Retzius та ретроінгвінального простору Borgos із внутрішнім пахвинним кільцем (їх межею є нижні надчеревні судини)



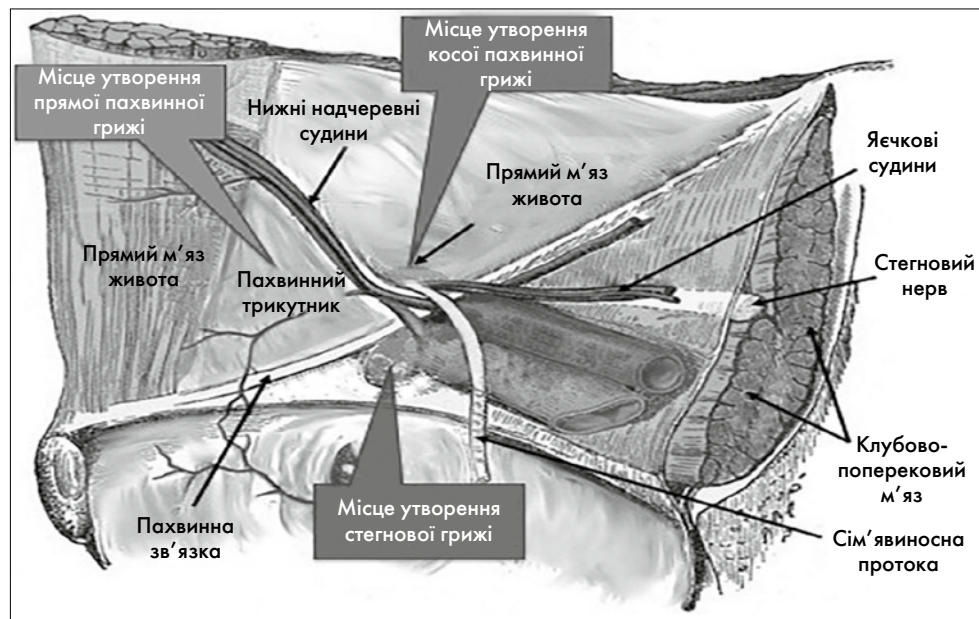


Рис. 4. Хірургічна анатомія задньої поверхні правої половини передньої черевної стінки та внутрішнього пахвинного кільця із місцями виходу косих, прямих і стегнових гриж

20 см залежно від конституції хворого [2]. Середня відстань від середини міхурово-простатичного з'єднання до середини отвору прямої грижі складала  $7,7 \pm 1,2$  см із правого боку та  $7,9 \pm 1,1$  см – із лівого; середня відстань від середини міхурово-простатичного з'єднання до середини отвору косої грижі становила  $11,8 \pm 1,4$  см із правого боку та  $11,6 \pm 1,6$  см – із лівого. Згідно з табл. 1, відстань від середини міхурово-простатичного з'єднання до середини отвору прямої та косої грижі живота із правого та лівого боків була однаковою (статистично не значуща різниця).

Таким чином, операційні зони залобкової простатектомії та симультанної передочеревинної пахвинної герніопластики розташовані поряд, а максимальна відстань між ними не перевищує 12 см.

Доцільність симультанної передочеревинної герніопластики пахвинних гриж при виконанні залобкової простатектомії у хворих на ДГПЗ і пахвинну грижу пояснюється також наступними чинниками. Перш за все, це висока частота (до 10-27%) утворення пахвинних гриж протягом перших 2 років після виконання простатектомії [2, 12, 14]. Утворення пахвинних гриж зумовлено слабкістю поперечної фасції

в ділянці м'язово-гребінчастого отвору. Пошкодження поперечної фасції (розсічення, розведення дзеркалами) у ділянці прямого м'яза живота при виконанні простатектомії призводить до ослаблення поперечної фасції в ділянці м'язово-гребінчастого отвору та можливого утворення пахвинних гриж. При залобковій простатектомії, коли виконують розсічення фасції простати та механічні маніпуляції на залозі під час видалення гіперплазованих вузлів, як наслідок, відбувається перерозтягування пристінкової фасції таза, яка є продовженням поперечної фасції живота. Післяопераційний рубцевий процес у залобковому просторі призводить до зменшення довжини та збільшення натягу абдомінальної частини сім'яносної протоки з розширенням просвіту внутрішнього пахвинного кільця, піхвового відростка очеревини, що також сприяє утворенню косої пахвинної грижі.

Після відкритої простатектомії виникає також нейропатія поперечного та внутрішнього косоного м'язів живота (вони утворюють м'язовий слінг, або сфінктер пахвинного каналу), що призводить до втрати затульної функції цих м'язів живота та збільшення просвіту пахвинного

каналу. Утруднене сечовипускання після простатектомії сприяє підвищенню внутрішньочеревного тиску, ослабленню поперечної фасції та тонусу м'язів передньої черевної стінки й пахвинного каналу зі збільшенням його просвіту. Збільшення просвіту пахвинного каналу сприяє збільшенню просвіту піхвового відростка очеревини, проникненню в нього органів черевної порожнини та утворенню косої пахвинної грижі. Необхідно також пам'ятати про зниження тонусу м'язів черевної стінки у результаті вікового гормонального дефіциту, адже вік хворих, яким виконують простатектомію із приводу ДГПЗ, перевищує 60 років.

Аналіз літератури та власні клініко-анатомічні дослідження дозволили нам виділити ряд анатомічних чинників виникнення пахвинної грижі після простатектомії (рис. 7).

Отримані дані дають підстави стверджувати, що значний відсоток утворення пахвинних гриж пов'язаний з анатомічними змінами, які виникають після простатектомії у цій зоні. Саме близьке розташування інтраопераційної зони простатектомії до зони герніопластики вимагає виконання симультанної передочеревинної герніопластики не лише явних, а й прихованих пахвинних гриж, а також пахвинних гриж на початкових стадіях їх утворення при виконанні простатектомії у хворих на ДГПЗ у поєднанні з пахвинною грижею.

Для оцінки результатів виконання одномоментної залобкової простатектомії та симультанної передочеревинної герніопластики у хворих на ДГПЗ і пахвинну грижу в дослідження було включено 152 таких пацієнти, яких було прооперовано в урологічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова у період із 2016 по 2021 рік. Основну групу склали 32 (21,1%) пацієнти із ДГПЗ і пахвинною грижею, яким у клініці виконали одномоментну залобкову простатектомію та симультанну передочеревинну герніопластику. Групу порівняння склали 120 (78,9%) хворих із ДГПЗ, яким виконали одномоментну залобкову простатектомію. Середній вік хворих групи порівняння становив  $68,0 \pm 7,2$  року, основної групи –  $67,1 \pm 6,9$  року; середній об'єм простати у пацієнтів групи порівняння становив  $94,4 \pm 42,3$  см<sup>3</sup>, основної групи –  $91,2 \pm 32,6$  см<sup>3</sup>. У всіх 32 хворих основної групи було виявлено пахвинну грижу, у 4 із них – з обох боків (загалом 36 пахвинних гриж). Первинними операціями у всіх хворих були симультанні пахвинні герніопластики.



Рис. 5. Вимірювання відстані від середини міхурово-простатичного з'єднання (після виконання залобкової простатектомії) до середини отвору прямої пахвинної грижі з правого боку



Рис. 6. Вимірювання відстані від середини міхурово-простатичного з'єднання до середини отвору косої пахвинної грижі з лівого боку

Розподіл хворих основної групи за типом та ступенем пахвинної грижі згідно із класифікацією Європейського товариства герніологів (EHS, 2009) [2] представлено у табл. 2. Методика виконання залобкової простатектомії представлена на рис. 8, а симультанної передочеревинної герніопластики – на рис. 9.

Для уніфікації та систематизації післяопераційних ускладнень після

Продовження на стор. 20.

Таблиця 1. Середня відстань від середини міхурово-простатичного з'єднання до середини отвору прямої та косої грижі живота із правого й лівого боків

Сторона грижі	Вид грижі	Відстань від середини міхурово-простатичного з'єднання до середини отвору прямої грижі живота, см	Відстань від середини міхурово-простатичного з'єднання до середини отвору косої грижі живота, см
3 правого боку (n=20)		$(7,8 \pm 1,2)$ (n=8)	$(11,8 \pm 1,4)$ (n=12)
3 лівого боку (n=16)		$(7,9 \pm 1,1)$ (n=6)	$(11,7 \pm 1,3)$ (n=10)
Разом n=36		14	22

Таблиця 2. Розподіл хворих основної групи за типом та ступенем пахвинної грижі згідно із класифікацією EHS (2009)

Тип пахвинної грижі	Ступінь пахвинної грижі			Кількість хворих	
	1	2	3	абс.	%
Грижі латеральної пахвинної ямки (косі, або L) n=22	1 (L1)	14 (L2)	7 (L3)	19	59,4
Грижі медіальної пахвинної ямки (прямі, або M) n=14	1 (M1)	7 (M2)	6 (M3)	13	40,6
Разом n=36	2	21	13	32	100

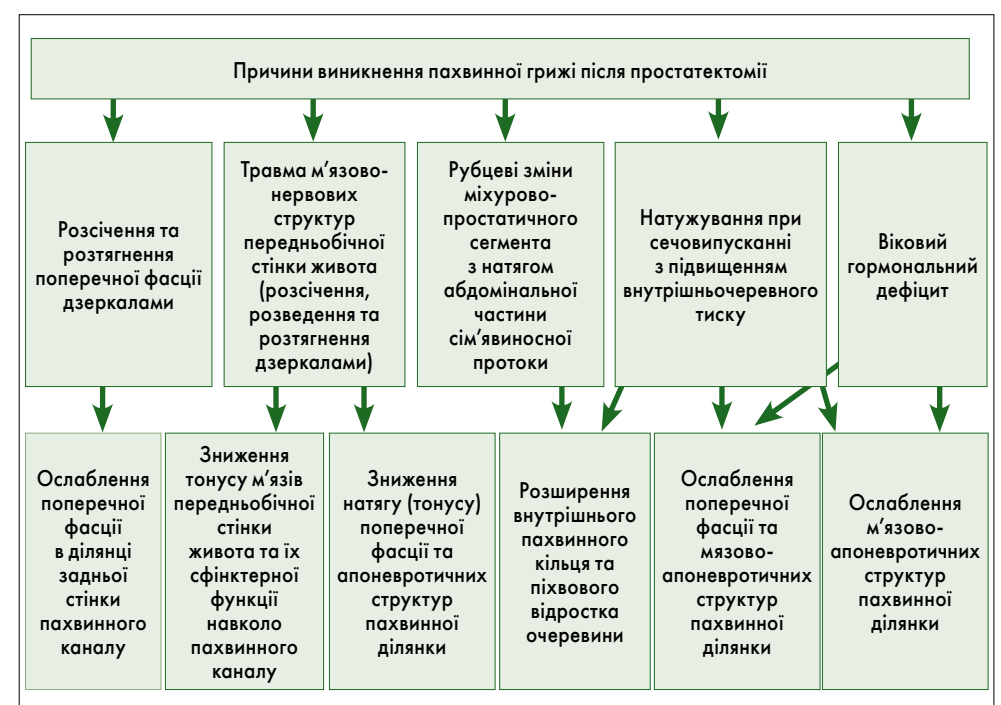


Рис. 7. Анатомічні чинники виникнення пахвинної грижі після простатектомії



В.І. Горвий<sup>1,2</sup>, к. мед. н., доцент кафедри хірургії № 1 з курсом урології, В.О. Шапринський<sup>1</sup>, д. мед. н., доцент кафедри хірургії № 1 з курсом урології, І.В. Барало<sup>1</sup>, к. мед. н., доцент, завідувач курсу урології кафедри хірургії № 1, О.М. Капшук<sup>2</sup>, завідувач урологічного відділення  
<sup>1</sup> Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, <sup>2</sup> Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова

## Клініко-анатомічне обґрунтування доцільності одномоментної залобкової простатектомії та симультанної передочеревинної герніопластики у хворих на доброякісну гіперплазію простати й пахвинну грижу

Продовження. Початок на стор. 18.

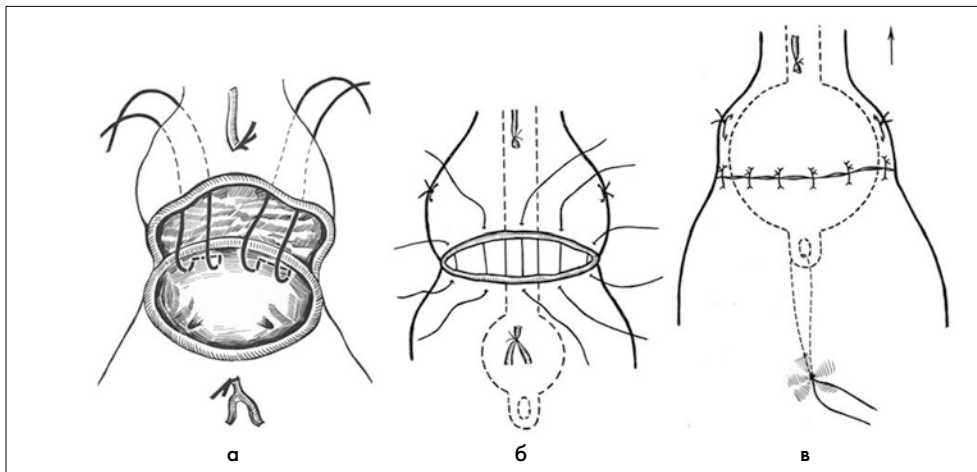


Рис. 8. Виконання залобкової простатектомії: а – схематичне зображення накладання двох П-подібних кетгуттових швів (№ 6 EP) на заднє півколо шийки СМ, проведення лігатур через бічні поверхні капсули простати (де їх зв'язують між собою) із метою гемостазу та відновлення міхурово-уретрального сегмента; б – зшивання переднього півкола шийки СМ із капсулою передміхурової залози; в – гемостаз ложа простати, виконаний триходовим катетером Фолея, та зрошення СМ антисептичним розчином

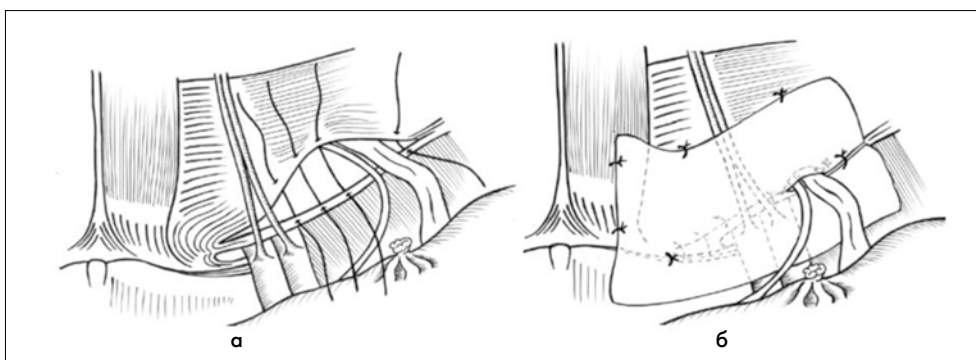


Рис. 9. Методика симультанної правобічної передочеревинної герніопластики косої пахвинної грижі: а – зшивання арки поперечного м'яза живота із клубово-лобковим трактом вікриловими швами (2-0 USP); б – встановлення та фіксація сітчастого імплантата на задню стінку пахвинного каналу поверх накладених швів

одномоментної простатектомії та симультанної герніопластики використовували класифікацію за Clavien – Dindo [2]. Віддалені результати симультанної герніопластики та якості життя хворих оцінювали за допомогою опитувальника EHS – EuroHS-QoL (Європейський реєстр гриж черевної стінки) [7].

Середня тривалість виконання залобкової простатектомії в основній групі хворих та групі порівняння були однаковими, а симультанна герніопластика з одного боку тривала у середньому  $35,0 \pm 17,4$  хв (табл. 3).

Інтраопераційна гостра кровотеча виникла у двох (1,7%) із 120 хворих групи порівняння, які втратили 1,2 та 1,5 л крові. В основній групі не було відмічено інтраопераційних кровотеч із ложа простати.

Інтраопераційну крововтрату визначали гравіметричним методом [2]. Хворих основної групи та групи порівняння, які потребували повторної операції із приводу ранньої або пізньої кровотечі, не було. Частота ранніх і пізніх кровотеч після залобкових простатектомій, які вимагали переливання компонентів крові, склала 6,25% (n=2) в основній групі хворих і 7,5% (n=9) – у групі порівняння.

Післяопераційні ускладнення розділяли на ранні та пізні [2]. Під ранніми (безпосередніми) післяопераційними ускладненнями розуміють ускладнення після простатектомії у період стаціонарного лікування, під пізніми (віддаленими) – після виписки зі стаціонару (амбулаторний період нагляду). Характер ранніх урологічних ускладнень після виконання

одномоментних залобкових простатектомій в основній групі та групі порівняння представлено у табл. 4, а неурологічних – у табл. 5.

Таких класичних урологічних ускладнень після залобкової простатектомії, як епідидиміт (фунікуліт), нагноєння післяопераційної рани, загострення хронічного пієлонефриту, остейт лобкових кісток,

в основній групі та групі порівняння не спостерігали. Після виконаних операцій в обох групах летальних випадків не фіксували.

Класифікація урологічних ускладнень за Clavien – Dindo після виконання залобкової простатектомії у хворих двох груп представлена у табл. 6. Відповідно до таблиці, післяопераційні ускладнення відзначались у кожного третього хворого основної групи та групи порівняння. Більшість ускладнень припадала на I ступінь класифікації хірургічних ускладнень за Clavien – Dindo. Середній післяопераційний ліжкодень у пацієнтів основної групи склав  $9,5 \pm 1,7$  доби; у групі порівняння –  $9,8 \pm 2,9$ .

Таким чином, частота післяопераційних ускладнень після залобкової простатектомії та передочеревинної герніопластики статистично не перевищувала частоту післяопераційних ускладнень після виконання лише залобкової простатектомії.

Віддалені результати одномоментної залобкової простатектомії та симультанної герніопластики вивчали шляхом повторного амбулаторного обстеження хворих

Таблиця 4. Ранні урологічні ускладнення після залобкової простатектомії в основній групі та групі порівняння

Ранні урологічні ускладнення	Хворі після залобкової простатектомії		t (p)
	Основна група (n=32)	Група порівняння (n=120)	
Кровотеча – рання	2 (6,25%)	8 (6,7%)	0,09 (0,9262)
– пізня	–	1 (0,8%)	0,98 (0,3256)
– рання та пізня разом	2 (6,25%)	9 (7,5%)	0,25 (0,7993)
Виділення сечі через надлобкову рану	–	1 (0,8%)	0,98 (0,3256)
Гіпертермія після видалення уретральних дренажів	1 (3,1%)	7 (5,8%)	0,73 (0,4707)
Стресове нетримання сечі	1 (3,1%)	2 (1,7%)	0,43 (0,6704)
Гостра затримка сечі	–	1 (0,8%)	0,98 (0,3256)
Тривалі (10 днів) серозні виділення із залобкового простору	1 (3,1%)	–	1,01 (0,3150)
Паравезикальна гематома	–	1 (0,8%)	0,98 (0,3256)
Набряк калитки	1 (3,1%)	–	1,01 (0,3150)
Разом	6 (18,75%)	21 (17,5%)	0,16 (0,8716)

Таблиця 5. Ранні неурологічні ускладнення після залобкової простатектомії в основній групі та групі порівняння

Ранні неурологічні ускладнення	Хворі після залобкової простатектомії		t (p)
	Основна група (n=32)	Група порівняння (n=120)	
Тромбоемболія дрібних гілок легеневої артерії	–	2 (1,7%)	1,42 (0,1587)
Гіпертонічний криз	1 (3,1%)	2 (1,7%)	0,42 (0,6704)
Гострий коронарний синдром	–	1 (0,8%)	0,95 (0,3440)
Гострий психоз	–	1 (0,8%)	0,95 (0,3440)
Дискінезія шлунка з больовим синдромом	–	2 (1,7%)	1,42 (0,1587)
Пневмонія	1 (3,1%)	–	1,01 (0,3150)
Загострення подагричного артрити колінного суглоба	–	1 (0,8%)	0,95 (0,3440)
Разом	2 (6,25%)	9 (7,5%)	0,25 (0,7993)

Таблиця 3. Середня тривалість виконання залобкової простатектомії та симультанної герніопластики у групах порівняння

Вид хірургічного втручання	Середній час виконання хірургічного втручання, хв	
	Основна група	Група порівняння
Одномоментна залобкова простатектомія	$82,8 \pm 25,6$	$80,1 \pm 17,4$
Симультанна герніопластика	$35,0 \pm 17,4$	–



**Таблиця 6. Класифікація урологічних ускладнень після залобкової простатектомії за Clavien – Dindo та способи їх лікування в основній групі та групі порівняння**

Ступінь ускладнення	Ускладнення (кількість хворих в абсолютних величинах та відсотках) у групі порівняння (n=120)	Ускладнення (кількість хворих в абсолютних величинах та відсотках) в основній групі (n=32)	Лікування ускладнень
	Гіпертермія після видалення уретрального дренажу 7 (5,8%)	Гіпертермія після видалення уретрального дренажу 1 (3,1%), t=0,72; p=0,4707	Повторне встановлення катетера Фолея, антибактеріальна, жарознижувальна, протизапальна терапія
	Виділення сечі через надлобкову рану 1 (0,8%)	– t=0,95; p=0,3440	Повторне встановлення катетера Фолея, антибактеріальна терапія
	Гостра затримка сечі 1 (0,8%)	– t=0,95; p=0,3440	Повторне встановлення катетера Фолея, антибактеріальна терапія
	–	Тривалі (до 10 днів) серозні виділення із залобкового простору 1 (3,1%), t=0,95; p=0,3440	Перев'язки із використанням місцевих антисептичних розчинів
	Паравезикальна гематома 1 (0,8%)	– t=0,95; p=0,3440	Перев'язки з використанням місцевих антисептичних розчинів
	–	Набряк калитки 1 (3,1%), t=1,01; p=0,3150	Протинабрякова, протизапальна, антибактеріальна та знеболювальна терапія
	Стресове нетримання сечі «d» 2 (1,7%)	Стресове нетримання сечі «d» 1 (3,1%), t=0,43; p=0,6704	Вправи за Кегелем, дулоксетин
	Гіпертонічний криз 2 (1,7%)	Гіпертонічний криз 1 (3,1%), t=0,43; p=0,6704	Гіпотензивна терапія
	Дискінезія шлунка із болісним синдромом 2 (1,7%)	– t=1,42; p=0,1587	Фіброгастрооденоскопія, спазмолітична, знеболювальна терапія
	–	Пневмонія 1 (3,1%), t=1,01; p=0,3150	Антибактеріальна, протизапальна, жарознижувальна, дезінтоксикаційна, бронхолітична терапія
	Гострий психоз 1 (1,71%)	– t=1,42; p=0,1587	Антипсихотичні препарати
	Загострення подагричного артриту колінного суглоба 1 (1,7%)	– t=1,42; p=0,1587	Протизапальна, жарознижувальна, антибактеріальна терапія
II	Рання й пізня кровотеча з ложа простати 9 (7,5%)	Рання та пізня кровотеча з ложа простати 2 (6,25%), t=0,25; p=0,7993	Гемостатична терапія, переливання компонентів крові та кровозамінників
	Післяопераційна анемія 4 (3,3%)	Післяопераційна анемія 1 (3,1%), t=0; p=1	Переливання компонентів крові
IIIa	–	–	–
IIIb	–	–	–
IVa	Післяопераційна гіпотонія 6 (5%)	Післяопераційна гіпотонія 2 (6,25%), t=0,26; p=0,7915	Лікування у відділенні інтенсивної терапії
	Гострий коронарний синдром 1 (0,8%)	– t=0,95; p=0,3440	Лікування у відділенні інтенсивної терапії
	Тромбоемболія дрібних гілок легеневої артерії 2 (1,7%)	– t=1,42; p=0,1587	Лікування у відділенні інтенсивної терапії
IVb	–	–	–
V	–	–	–
Разом	40 (33,3%)	11 (34,2%)	t=0,11; p=0,9157

Примітка: «d» (disability) – інвалідність за класифікацією Clavien – Dindo.

**Таблиця 7. Оцінка якості життя хворих після симультанних передочеревинних герніопластик пахвинних гриж**

Вид нетримання сечі	До операції	Через 6 міс після операції	Через 12 міс після операції
Загальний бал за опитувальником EuroHS-QoL	63,7±5,7	34,5±5,1*	33,1±4,4*

\* p<0,05 по відношенню до передопераційного показника.

через 1, 3, 6 та 12 міс після операції. Стриктур шийки СМ та уретри, а також каменів СМ у хворих виявлено не було. Одному пацієнту зі стресовим нетриманням сечі було проведено консервативну терапію (нексетин 40 мг двічі на день у поєднанні із вправами для зміцнення м'язів тазового дна за Кегелем) протягом 2 міс, після чого вдалось досягти повного утримання ним сечі. Через 3, 6 та 12 міс після операції хворий повністю утримував сечу при фізичних навантаженнях (піднятті важких предметів), кашлі, чханні, швидкій ходьбі.

Нами проведено опитування пацієнтів з використанням опитувальника якості життя EuroHS-QoL через 6 та 12 міс після залобкової простатектомії репаративні процеси в зоні операції та можливі післяопераційні ускладнення (стриктури шийки СМ або уретри, камені СМ) відбувалися у період до 3–6 міс [2]. З огляду на це, за відсутності ускладнень внаслідок залобкової простатектомії, больовий синдром після встановлення сітчастого імплантата доцільно оцінювати не раніше ніж через 6 міс після симультанної операції.

Опитувальник EuroHS-QoL складається із трьох доменів:

- 1) біль у ділянці грижі;
- 2) обмеження рухів через біль або дискомфорт у ділянці грижі;
- 3) косметичний дискомфорт (дискомфорт через зовнішній вигляд живота та ділянки грижі).

Усього в опитувальнику 9 запитань, кожне з яких оцінюють за 10-бальною шкалою з максимальним балом 90 («0» – відсутні біль, обмеження рухів та дискомфорт; «10» – найбільш виражені біль, обмеження рухів та дискомфорт).

Результати опитування 32 хворих після 36 симультанних герніопластик представлені у табл. 7. При проведенні опитування хворих, які перенесли симультанну пахвинну передочеревинну герніопластику, при кожній такій процедурі виконували заповнення анкети (загалом 36 анкет).

Згідно з табл. 7, якість життя хворих після симультанної передочеревинної герніопластики пахвинних гриж через 6 та 12 міс була статистично кращою, ніж до операції. При цьому загальний бал EuroHS-QoL до операції, який становив 63,7±5,7, знизився до 34,5±5,1 (t=3,82; p=0,0003) та 33,1±4,4 (t=4,2; p<0,0001) відповідно через 6 та 12 міс після операції. У ході аналізу віддалених (>1 міс після операції) результатів та якості життя після одномоментної залобкової простатектомії та симультанної передочеревинної герніопластики у хворих на ДГПЗ та пахвинну грижу було встановлено, що якість життя у них покращилась за відсутності віддалених післяопераційних ускладнень основної та симультанної операції.

Таким чином, середня тривалість виконання залобкової простатектомії у пацієнтів основної групи та групи порівняння статистично не різнилася (80,1±17,4 хв проти 82,8±25,6 хв; t=0,09, p=0,931), як і показник післяопераційних ліжко-днів (9,5±1,7 доби проти 9,8±2,9 доби; t=0,09, p=0,929). Незважаючи на більш тривалий термін виконання залобкової простатектомії та симультанної герніопластики,

частота післяопераційних ускладнень статистично не перевищувала таку після виконання лише залобкової простатектомії.

### Висновки та перспективи подальших розробок

Виконання симультанної передочеревинної герніопластики одночасно з одномоментною залобковою простатектомією у хворих на ДГПЗ і пахвинну грижу не погіршує безпосередні та віддалені результати залобкової простатектомії, а, навпаки, дозволяє усунути з використанням одного хірургічного доступу одночасно два захворювання. Перспективами подальших розробок є скринінг ДГПЗ у чоловіків із пахвинними грижами у хірургічних стаціонарах і наступне планування одномоментної хірургічної корекції даних патологій із залученням уролога. В урологічних стаціонарах лікарю необхідно оглядати зовнішні пахвинні кільця у всіх хворих, яким планується відкрита простатектомія. Це дозволить виявити явні та приховані пахвинні грижі з метою виконання не лише простатектомії, а й симультанної передочеревинної пахвинної герніопластики.

### Література

1. Возианов А.Ф., Пасечников С.П., Клименко Я.Н., Грицай В.С. Открытая простатэктомия в хирургическом лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Здоровье мужчины. – 2008. – № 1. – С. 196-199.
2. Залобкова простатектомия в хірургічному лікуванні доброякісної гіперплазії простати: Посібник / За ред. Горового В.І., Шапринського В.О., Барало І.В., Капшук О.М. – Вінниця: ТОВ «ТВОРИ», 2021. – 336 с.
3. Еникеев М.Э., Сирота Е.С., Абдусаламов А.Ф., Хамраев О.Х. Симультанные операции при заболеваниях простаты и паховых грыжах // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 92-94.
4. Переверзев А.С. Сохранят ли урологи в арсенале лечения открытую аденомэктомию // Здоровье мужчины. – 2009. – № 4. – С. 230-234.
5. Шахраев С.Н., Серняк П.С., Виненцов Ю.А. и др. Позадилочковая простатэктомия – взгляд в прошлое // Здоровье мужчины. – 2013. – № 4. – С. 178-179.
6. Шапринський В.О., Горовий В.І., Барало І.В., Капшук О.М. Досвід симультанної передочеревинної пластики пахвинних гриж при виконанні одномоментної залобкової простатектомії // Харківська хірургічна школа. – 2019. – № 2 (95). – С. 203-206.
7. Шапринський В.О., Горовий В.І., Барало І.В., Капшук О.М., Горовий О.В., Довгань І.І., Гураль Д.М. Безпосередні та віддалені результати залобкової простатектомії та симультанної передочеревинної герніопластики у хворих на доброякісну гіперплазію простати та пахвинну грижу // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2021. – № 25 (4). – С. 610-615.
8. Campbell-Walsh Urology / Wein A. J. et al. – 11th ed. – Philadelphia: Elsevier, 2016. – 4904 p.
9. Davoud N., Monsen A., Jawad J., Abbas J. Simultaneous bilateral anterior inguinal herniorrhaphy with polypropylene mesh application and open prostatectomy // Brit. J. Med. Res. – 2015. – Vol. 5 (1). – P. 81-87.
10. EAU Guidelines on management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO) / Gravas S., Cornu N., Gacci M. et al. – EAU, 2022. – 68 p.
11. Johnson O.K. Simultaneous open preperitoneal repair of inguinal hernia with open prostatectomy for benign prostatic hyperplasia // Trop. Doct. – 2015. – Vol. 45. – P. 42-43.
12. Talebpoor M., Khatami F., Aghaii M. et al. New technique of inguinal hernia repair during prostatectomy // Journal of Clinical Urology. – 2022. – Vol. 15 (1). – P. 36-40.
13. Tubaro A., Nunzio C. The current role of open surgery in BPH // EAU-EBU update series. – 2006. – Vol. 4. – P. 191-201.
14. Yang Y., Zhong C., Zhao H. The clinical study: impact of benign prostatic hyperplasia on the inguinal hernia formation // Int. J. Biomed Engineer. Clin. Sc. – 2018. – Vol. 4 (3) – P. 66-69.



Н.Б. Зелінська, д. мед. н., професор, завідувач відділу дитячої ендокринології Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

# Гіпоспадія як прояв порушення статевого диференціювання

## Клінічні випадки

За матеріалами конференції



Н.Б. Зелінська

**3-4 вересня минулого року в Києві відбулася щорічна науково-практична конференція «Осінь зустріч Європейської спільноти андрологічної урології», яку було присвячено обговоренню важливих питань чоловічого репродуктивного здоров'я. У рамках заходу з доповіддю «Гіпоспадія як прояв порушення статевого диференціювання. Клінічні випадки» виступила завідувачка відділу дитячої ендокринології Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор Наталія Борисівна Зелінська.**  
**Ключові слова:** гіпоспадія, мутації, порушення статевого диференціювання.

Доповідач нагадала, що формування статі ембріона бере свій початок від мезодерми (рисунок). Під впливом генів WT1 (Wilm's tumor 1) та SF-1 (steroidogenic factor 1) формується первинний гонадний тяж. Надалі з нього виникає недиференційована гонада, з якої, залежно від наявності певного гена, формуються яєчники або яєчка. До 8-го тижня вагітності усі первинні статеві структури плода ідентичні, після чого вже під впливом тестостерону та дигідротестостерону формується чоловічий фенотип. Без впливу андрогенів (їх відсутності чи недостатності) розвивається жіночий або проміжний фенотип.

Диференціювання чоловічої статі відбувається за певною хронологією. На 7-му тижні вагітності клітини Сертолі продукують антимюллерів гормон (АМГ), який призводить до регресії мюллерових проток. Протягом 8-го тижня клітини Лейдіга виробляють тестостерон, що дозволяє формуватися вольфовим протокам. З 8-го по 13-й тиждень тестостерон під впливом 5-альфа-редуктази перетворюється на дигідротестостерон, який діє на рецептори андрогенів, що сприяє розвиненню зовнішніх чоловічих геніталій. У разі відсутності андрогенів, або їх дефіциту, або нечутливості до них у дитини формується жіночий чи проміжний фенотип.

Гіпоспадія – це вроджений дефект, який виникає під час ембріонального розвитку уретри на 8-13-му тижні вагітності. Дана патологія відзначається із частотою 1:300 новонароджених дітей чоловічої статі й частіше зустрічається у однойацевих близнюків. Також високий відсоток виникнення гіпоспадії спостерігається при сімейному успадкуванні, у тому числі в осіб 1-го, 2-го та 3-го ступенів спорідненості.

За сучасною класифікацією (2003) гіпоспадію розрізняють на **передню** (головчаста, вінична, передньо-стовбурова), **дистальну** (середньо-стовбурова) й **проксимальну** (задня, задньо-стовбурова, стовбурово-каліткова, каліткова, промежинна).

До найбільш частих аномалій, які асоціюються з гіпоспадією, відносяться:

- крипторхізм;
- пахова грижа;

- гідроцеле;
- відкритий піхвовий відросток;
- аномалії верхніх сечових шляхів;
- простатична маточка;
- неповна регресія мюллерових проток;
- вроджена дисфункція кори надниркових залоз (ВДКНЗ, адреногенітальний синдром);
- змішаний гонадальний дисгенез.

Близько 30% дітей із гіпоспадією мають порушення статевого розвитку (disorders of sexual development, DSD). М. Kaefler et al. (1999) виявили DSD майже у половині дітей із двостороннім крипторхізмом, що пов'язаний із гіпоспадією. Тому при поєднанні гіпоспадії будь-якого ступеня із крипторхізмом, мікропенією, неоднозначними статевими органами або деформацією калітки необхідне повне генетичне та ендокринологічне обстеження одразу після народження дитини з метою виключення DSD.

В продовженні доповіді Наталія Борисівна продемонструвала класифікацію DSD, якою користуються у всьому світі (таблиця).

Діагностику пацієнтів із проксимальною гіпоспадією слід починати з оцінки сімейного анамнезу та каріотипування. За допомогою лабораторних методів можна визначити рівень гормонів – фолікулостимулюючого (ФСГ), лютеїнізуючого (ЛГ), тестостерону, естрадіолу, інгібіну В, антимюллерового гормона (АМГ). Серед інструментальних методів призначають ультразвукове дослідження (УЗД) гонад, магнітно-резонансну томографію (МРТ) або ретроградну генітографію, цистоскопію та мікційну цистоуретрографію. За необхідності діагностику можна доповнити гістологічним дослідженням гонад та молекулярно-генетичним дослідженням. Доповідач зауважила, що діти з ізольованою передньою та дистальною гіпоспадією не потребують додаткового поглибленого обстеження.

Із 2000 року на базі медико-генетичного центру НДСЛ «Охматдит» започатковано реєстр дітей із DSD. У 2016 році його було об'єднано з реєстром хворих Українського науково-практичного центру ендокринної

хірургії, трансплантації ендокринних органів та тканин МОЗ України. Критеріями включення до даного реєстру є неправильна або невизначена будова зовнішніх статевих органів та/або невідповідність гонадної статі хромосомній.

Професор Н.Б. Зелінська докладно висвітлила найпоширеніші мутації генів, що викликають гіпоспадію.

**Мутації в гені андрогенового рецептора (AR).** Нечутливість до дії андрогенів може бути повною (CAIS) або частковою (PAIS) і має Х-зчеплене успадкування. На відміну від інших форм 46,XY DSD у пацієнтів є сліпий піхвовий мішок та відсутні мюллерові структури (наявні яєчка з нормальною продукцією АМГ). Залежно від ступеня нечутливості до андрогенів клінічні прояви можуть коливатись від нормального чоловічого фенотипу з безпліддям до наявності геніталій невизначеної будови й аж до формування повністю жіночого фенотипу з нормальними молочними залозами, але з одно- чи двобічними «паховими грижами» (що насправді є яєчками), а приводом до звернення до лікаря є первинна аменорея в пубертаті.

Спікер навила шість випадків мутації в гені AR у реєстрі дітей із DSD, з яких у п'яти хворих спостерігався жіночий фенотип (CAIS), і їх було зареєстровано у жіночій статі. В одного хворого з PAIS, якого було зареєстровано у чоловічій статі, відзначалися проксимальна гіпоспадія, гіпоплазія статевого члена та лівобічна пахова грижа. Лікування препаратами тестостерону в таких пацієнтів є недоцільним через відсутність терапевтичного ефекту.

**Мутація в гені NR5A1 (або SF1, стероїдний фактор 1).** Даний ген експресується в уrogenітальному тракті, гіпоталамусі, передній долі гіпофіза та надниркових залозах. У хворих 46,XY із мутаціями в гені NR5A1 можливий широкий діапазон фенотипів – від чоловічого безпліддя, легкої гіповірилізації з гіпоспадією та/або крипторхізмом до тяжкої гіповірилізації та геніталій невизначеного типу. Гонадний фенотип може бути від нормального чоловічого до дизгенетичного та анорхії.

Було представлено клінічні випадки чотирьох дітей із такою мутацією. Двоє хлопчиків-близнюків із помірною гіповірилізацією, двобічним крипторхізмом, проксимальною гіпоспадією та мікропенією мали сімейний анамнез DSD у батька й дідуся; народження хлопчиків-близнюків стало можливим лише завдяки екстракорпоральному заплідненню. Двоє інших дітей були зареєстровані у жіночій статі. Першій дівчинці із кліторомегалією та уrogenітальним синусом у віці 1,5 міс встановлено хибний діагноз ВДКНЗ, призначено глюкокортикоїди, які було відмінено у 4 роки після уточнення діагнозу. У другій

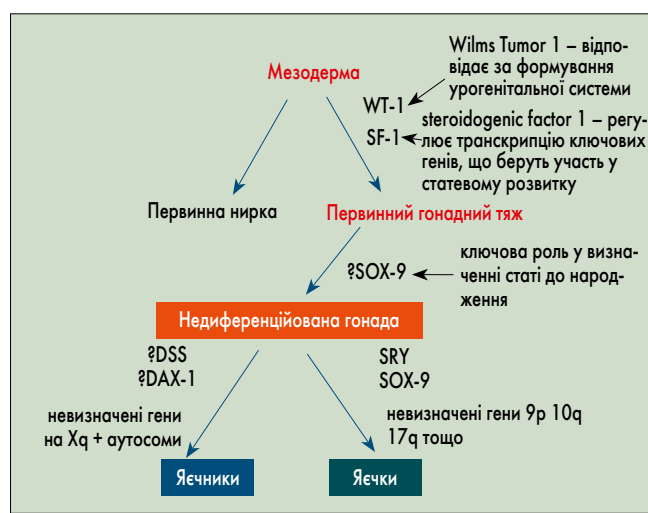


Рис. Формування статі

Таблиця. Класифікація DSD		
I. Хромосомне DSD	II. 46,XY DSD	III. 46,XX DSD
45,X (синдром Тернера і варіанти)	<b>Порушення розвитку гонад (яєчок):</b> 1. Повна дизгенезія гонад (синдром Свайера) 2. Часткова дизгенезія гонад 3. Гонадна регресія 4. Овотестикулярне DSD	<b>Порушення розвитку гонад (яєчників):</b> 1. Овотестикулярне DSD 2. Тестикулярне DSD (напр., SRY+, дуплікація SOX-9) 3. Дизгенезія гонад
47,XXY (синдром Клайнфельтера і варіанти)	<b>Порушення синтезу андрогенів або їх дії:</b> 1. Дефект біосинтезу андрогенів (напр., дефіцит 17-HSD, 5 $\alpha$ -редуктази, мутації StAR) 2. Дефект дії андрогенів (напр., CAIS, PAIS) 3. Дефекти рецепторів ЛГ (напр., гіпоплазія, аплазія клітин Лейдіга) 4. Дефект АМГ і рецепторів АМГ (синдром персистенції мюллерових проток)	<b>Надлишок андрогенів:</b> 1. Внутрішньоутробний (напр., дефіцит 21-HSD, 11-гідроксилази) 2. Фетоплацентарний (дефіцит ароматази, P450 оксидоредуктази) 3. Материнський (лютеома, екзогенний тощо)
45,X/46,XY (змішана дизгенезія гонад, овотестикулярне DSD)		Інші (напр., екстрофія клоаки, атрезія піхви, MURCS [аномалія мюллерових проток, нирок, шийно-грудного сегмента], інші синдроми)
46,XX/46,XY (химеричне, овотестикулярне DSD)		



дівчинки при народженні зовнішні статеві органи (ЗСО) проміжного типу, уrogenітальний синус, кліторомегалія, гонади у пахових каналах.

**Мутації в генах АМГ та рецепторах АМГ типу 2 (AMHR2).** Синдром персистенції мюллерових проток (СПМП) виникає внаслідок мутації в гені АМГ. Це рідкісний синдром, що характеризується відсутністю регресії дериватів мюллерових проток в осіб чоловічої статі. Існує два типи СПМП: перший тип пов'язаний із мутацією самого гена АМГ, другий – із мутацією в гені AMHR2.

У якості прикладу СПМП доповідач представила клінічний випадок хлопчика, який народився з гіпоспадією та відсутністю яєчок у калитці. У віці 1 року йому було виконано ревізію пахового каналу з приводу «пахової грижі». При УЗД малого таза було виявлено матку й гонади у черевній порожнині, що зумовило дослідження каріотипу, який виявився нормальним чоловічим (46,XY). При уточненні сімейного анамнезу з'ясовано, що у старшого брата при народженні також мав місце паховий крипторхізм і гіпоспадія, а при цілеспрямованому обстеженні у віці 15 років у пацієнта виявлено матку. Обом хлопчикам було проведено повне екзомне секвенування й виявлено мутації в гені AMHR2, два різні варіанти якої були успадковані від матері та батька.

**Мутації в гені HSD17B3** призводять до дефіциту ферменту 17 $\beta$ -HSD типу 3, що бере участь у стероїдогенезі, перетворюючи андростендіон на більш активний тестостерон. Дефіцит 17 $\beta$ -HSD-3 – найпоширеніший дефект біосинтезу тестостерону в осіб із 46,XY DSD. У таких пацієнтів ЗСО – від переважно жіночих або неоднозначних до переважно чоловічих із мікропенією та гіпоспадією. Жіночі зміни виникають частіше й проявляються зрощенням статевих губ, піхвою зі сліпим кінцем, можливою кліторомегалією. За невчасної діагностики у підлітковому віці виникає значна вірилізація та первинна аменорея. Тому кожна дівчинка з паховою грижею, незначною кліторомегалією або уrogenітальним синусом має підозру на дефіцит 17 $\beta$ -HSD типу 3.

До реєстру увійшло двоє таких хворих жіночої статі. Першій дівчинці у 8-місячному віці було проведено

хірургічну пластику двобічної пахової грижі без проведення дообстеження. У 10 років у пацієнтки стався рецидив даної патології: методом УЗД виявлено відсутність матки та гонади у паховому каналі. В іншій дівчинки спостерігалися зовнішні статеві органи проміжного типу (скротолабіальні складки, промежинна гіпоспадія).

**Мутації в гені MYRF (Myelin regulatory factor)** асоціюються із вродженою діафрагмальною грижею, енцефалопатією, серцевими та уrogenітальними аномаліями. Відомо, що MYRF впливає на мієлінізацію у центральній нервовій системі.

Було виявлено двоє хворих із мутацією в гені MYRF. Хлопчик із зовнішніми статевими органами проміжного типу – промежинна гіпоспадія, двобічний крипторхізм. За даними біопсії яєчок виявлено, що їх тканина з вираженим склерозом строми та атрофією каналців. Інший приклад – дівчинка, яка звернулася до ендокринолога у 14 років із приводу первинної аменореї та відсутності вторинних статевих ознак. При обстеженні виявлено первинний гіпогонадізм та гірсутизм. За даними УЗД матка та гонади розташовані у черевній порожнині.

**Мутація в гені DHX37 (DEAH-box helicase 37)** є частою причиною несиндромної 46,XY дисгенезії гонад і синдрому тестикулярної регресії. Даний ген експресується у соматичних клітинах яєчка та відіграє ключову роль у ранній детермінації та підтримці тканин яєчок під час ранньої фази їх розвитку.

У якості клінічного випадку було представлено дівчинку з паховими грижами, у якій при подальшому обстеженні виявлено первинний гіпогонадізм, уrogenітальний синус та гонади у черевній порожнині. У хлопчика із синдромом тестикулярної регресії було виявлено мутацію в гені DHX37, проте без явної клінічної значущості.

**Мутація в гені KALI (Kallmann 1)** спричиняє синдром Каллмана з X-зчепленим успадкуванням. В основі даної патології лежить порушення імпульсної секреції гонадоліберину в гіпоталамусі. Клінічно мутація в гені KALI проявляється гіпонадотропним гіпогонадізмом з аносмією або гіпоосмією.

З даною генною мутацією було виявлено трьох хворих. Перший випадок – дитина, що при народженні мала зовнішні статеві органи проміжного типу, скротолабіальні складки, уrogenітальний синус та промежинну гіпоспадію. За даними УЗД права гонада була виявлена у скротолабіальній складці, ліва – у паховому каналі. До 4-місячного віку дитина не мала визначеного статевого статусу, однак за рішенням консиліуму віднесена до чоловічої статі. Інші два випадки – двоюрідні брати із двобічним паховим крипторхізмом та голівчастою гіпоспадією, що в ранньому дитинстві прооперовані урологом. Перші звернення до ендокринолога відмічені у 12 та 13 років відповідно із причини відсутності належного пубертату.

Професор Н.Б. Зелінська навела нещодавній клінічний випадок пацієнта 13,5 років, який вперше звернувся до ендокринолога з приводу гінекомастії. З анамнезу було відомо, що при народженні у хворого діагностовано промежинну гіпоспадію (двічі оперований), крипторхізм (тричі орхіпексія) без чіткого виявлення лівого яєчка. У віці 3 років хлопчику було проведено каріотипування (каріотип 46,XY). За даними МРТ передміхурова залоза та ліве яєчко відсутні. При гормональному обстеженні виявлено підвищені рівні у крові ФСГ, ЛГ, вільного та загального тестостерону. Пацієнт був направлений на генетичне обстеження, яке виявило мутації в гені AR, що підтвердило попередній діагноз синдрому нечутливості до андрогенів (PAIS).

**Отже, генні мутації та їх наслідки є серйозною не лише клінічною, а й психологічною та соціальною проблемою. Ці фізіологічні порушення потребують своєчасної уваги лікарів із застосуванням сучасної діагностики. З огляду на це дітям із дистальною та проксимальною гіпоспадією або іншими уrogenітальними аномаліями необхідно при першому ж зверненні проводити повноцінне генетичне та ендокринологічне обстеження з метою виключення DSD**

Підготувала Оксана Габрук



## ✂ Анкета читача

Здоров'я України<sup>®</sup>  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заповніть анкету та надішліть за адресою:

ТОВ «МЕДИЧНІ АСПЕКТИ ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ»,  
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.

Вкажіть відомості, необхідні для отримання тематичного номера «Урологія. Нефрологія. Андрологія»

Прізвище, ім'я, по батькові.....

Спеціальність, місце роботи.....

Індекс.....

місто.....

село.....

район..... область.....

вулиця..... будинок.....

корпус..... квартира.....

Телефон: дом.....

роб.....

моб.....

E-mail:.....

\* Я добровільно надаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Видавничий дім «Здоров'я України. Медичні видання», даю згоду на їх використання для отримання від компанії (її пов'язаних осіб, комерційних партнерів) видань, інформаційних матеріалів, рекламних пропозицій, а також на включення моїх персональних даних у базу даних компанії, необмежене в часі зберігання даних.



Підпис.....

## Для нас важливо знати вашу думку!

Чи сподобався вам тематичний номер «Урологія. Нефрологія. Андрологія»?

.....

Назвіть три найкращі матеріали номера.

1. ....

2. ....

3. ....

Які теми, на ваш погляд, варто розглянути у наступних номерах?

.....

.....

Публікації яких авторів вас цікавлять?

.....

.....

Чи маєте ви бажання стати автором статті для тематичного номера «Урологія. Нефрологія. Андрологія»?

.....

На яку тему? .....

.....

Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації? .....

.....

.....





# Значення середземноморської дієти для пацієнтів із хронічною хворобою нирок

**Пацієнти із хронічною хворобою нирок (ХХН) мають високий ризик розвитку серцево-судинних захворювань, які є найпоширенішою причиною смерті серед цієї когорти пацієнтів. Стандартна терапія ХХН передбачає використання дієти з контролем енергетичної цінності продуктів, кількості білка та обмеженням окремих мікроелементів. У раціоні хворих на ХХН перевага віддається рослинній їжі, при цьому обмежується вживання м'яса, солі та цукру. У цьому огляді детально розглянуто кожен компонент класичної середземноморської дієти й оцінено можливість її використання як складової лікування пацієнтів із ХХН. Було також досліджено можливість розвитку гіперкаліємії на фоні збільшеного вживання фруктів та овочів.**

Усі сучасні дієти націлені не на оцінку окремих нутрієнтів у раціоні, а на використання комплексних схем харчування, які простіше застосувати в рутинній клінічній практиці [1]. Згідно з результатами наявних досліджень, дотримання середземноморської дієти (СД) пов'язане зі зменшенням поширеності серцево-судинних захворювань (ССЗ) і має позитивний вплив при цукровому діабеті (ЦД), ожирінні, порушенні когнітивних функцій. Багата на фрукти й овочі СД рекомендована для первинної та вторинної профілактики багатьох захворювань. Уповільнення прогресування ХХН і покращення виживання хворих, які дотримуються СД, вчені пояснюють сприятливим впливом цієї дієти на функціонування ендотелію, перебіг запалення, ліпідний профіль крові та артеріальний тиск (АТ).

## Кардіопротекторна модель середземноморської дієти Особливості

Традиційна СД має такі характеристики [4]:

- Уживання великої кількості фруктів, овочів, хліба, цільнозернових злаків, картоплі, бобів, горіхів та насіння.
- Для приготування страв використовується оливкова олія першого (холодного) віджиму як джерело мононенасичених жирних кислот (МНЖК).
- Молочні продукти, риба та м'ясо птиці вживаються в невеликій кількості.
- Яйця можна вживати в кількості не більше 4 шт. на тиждень.
- Уживання солодощів украй обмежене.
- Червоне м'ясо додають у раціон тільки в особливих випадках.
- Вино (найкраще – червоне сухе) споживається під час їди в помірній кількості.

Незважаючи на певні постійні компоненти СД, частота вживання деяких продуктів та їх кількість залишаються дискусійними питаннями. Ми визнаємо, що «традиційні» складові СД не завжди узгоджуються з тенденціями, наявними сьогодні у країнах Середземноморського регіону. Тут, як і в більшості інших країн, дуже великої популярності набула так звана «швидка їжа», тобто ультраоброблена (ultra-processed foods) [5, 6].

## Певні переваги СД

Вперше про корисні ефекти СД було повідомлено ще на початку 1950-х років. Згідно з результатами «Дослідження семи країн» (Seven Countries Study), у країнах Середземномор'я смертність внаслідок гострих коронарних подій була у 2-3 рази нижчою, ніж у країнах Північної Європи та США [7, 8]. З того часу численні спостереження, опитування, метааналізи та рандомізовані контрольовані дослідження підтвердили зворотну кореляцію між дотриманням СД і ризиком виникнення ССЗ [9, 10]. Крім цього дотримання такої дієти сприяє профілактиці ожиріння та ЦД 2 типу [11].

## Результати обсерваційних і рандомізованих клінічних досліджень

У багатьох наукових експериментах вивчалися потенційні переваги СД. Ступінь дотримання дієти вимірювався в балах, цей показник був специфічним для кожної популяції [12]. Тобто жителі скандинавських країн, які споживають більше оливкової олії, можуть вважатися більш прихильними до СД порівняно з тими, хто у цьому регіоні вживає її менше. При цьому абсолютна кількість оливкової олії (г/день), яка вживається у Скандинавії, може бути набагато нижчою за таку в Італії чи Іспанії. Дослідження, які визначали ступінь дотримання СД за вищенаведеною методикою,

підтвердили позитивний вплив цієї дієти на здоров'я населення. Це підтвердив і нещодавно проведений метааналіз показників більш ніж 2 млн здорових осіб, які протягом 20 років дотримувалися СД [9]. Було встановлено безумовний зв'язок між рівнем дотримання СД і зменшенням рівня когнітивних розладів, загальної смертності, у тому числі від ССЗ. Дотримання СД може сприяти подовженню життя до двох років [13].

У двох великих дослідженнях були продемонстровані переваги СД у якості первинної та вторинної профілактики ССЗ. У рандомізованому дослідженні The Lyon and Heart Study вивчалася роль СД у запобіганні рецидиву інфаркту міокарда. У випробуванні взяли участь 423 особи після інфаркту, які дотримувалися призначеної схеми харчування. За 4 роки спостереження частота рецидиву інфаркту міокарда у групі, яка дотримувалася принципів СД, була нижчою за таку в контрольній групі. У рандомізованому мультицентровому дослідженні The Prevencion con Dieta Mediterranea (PREDIMED) за участю 7,5 тис. осіб вивчали первинну профілактику ССЗ у групі високого ризику. За 4,8 року спостереження у групі, де досліджувані харчувалися за принципами СД (оливкова олія першого віджиму або суміш горіхів щоденно), ризик ССЗ був на 30% нижчий, ніж у контрольній групі. Був виявлений позитивний кардіоваскулярний ефект, який проявлявся зниженням АТ і маси тіла, зменшенням маркерів запалення та оксидативного стресу, покращенням ліпідного профілю. У досліджуваній групі зменшилася частота виявлення потовщення комплексу інтима-медіа сонних артерій. Усі ці факти можна вважати вагомим аргументом для того, щоб рекомендувати СД як початкову сходинок первинної профілактики ССЗ [10].

## Аргументи щодо призначення середземноморської дієти у пацієнтів із ХХН

Треба обов'язково звернути увагу на те, що сприятлива дія СД зумовлена не окремими її компонентами, а лише комплексним, збалансованим раціоном. Харчування посідає далеко не останнє місце в соціально-культурних традиціях країн Середземноморського регіону, а такі притаманні місцевому населенню корисні звички, як фізична активність і довге перебування на свіжому повітрі, посилюють позитивний вплив СД на здоров'я [9].

## СД забезпечує надходження оптимальної кількості білків і вуглеводів

Дотримання СД забезпечує майже таку кількість білка у раціоні, яка рекомендована пацієнтам із ХХН (приблизно 0,8 г/кг/добу). При цьому основними джерелами білка є риба, біле м'ясо, бобові культури. Червоне м'ясо та перероблена м'ясна продукція споживаються рідко, це може сприяти меншому надходженню натрію, фосфатів та калію до організму. Такі харчові звички пов'язані зі зменшенням кардіоваскулярного ризику та частоти онкологічних захворювань у популяції [15, 16], нижчою ймовірністю розвитку ХХН та останньої стадії ниркової недостатності в осіб із нормальним функціонуванням нирок [17, 18]. Два нові короткотривалі рандомізовані контрольовані дослідження в пацієнтів із ХХН 3-5 стадій показали, що прихильність до рослинної дієти була ефективною у підтриманні цільових значень фосфатів у сироватці крові та зменшенні рівня фактора росту фібробластів 23 (Fgf23) [38, 39].

У класичній СД 50% жирів – це насамперед МНЖК, 25% – поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) та 25% – насичені жирні кислоти (НЖК). Олейнова кислота є основним представником МНЖК. Тому оливкова олія

першого віджиму, яка містить олейнову кислоту, поліфеноли та вітамін Е, має протизапальні, антиоксидантні властивості, захищає судини від утворення тромбів [20, 22]. Збільшення споживання оливкової олії асоційоване зі зменшенням ризику всіх причин смерті, у тому числі внаслідок ССЗ, як у загальній популяції, так і у хворих на ХХН.

Такі позитивні ефекти не завжди спостерігалися в інших дослідженнях, де МНЖК були не лише рослинного, а й тваринного походження [9]. Крім цього СД багата на омега-3 ПНЖК, відомі своїми гіпотригліцеридемічним, протизапальним та антитромбоцитарним ефектами [4].

Варто зазначити, що у країнах басейну Середземномор'я через обмежене вживання молочних продуктів, червоного м'яса й м'ясних продуктів частка НЖК у раціоні є низькою (не більше 7-8%). Це важливо, оскільки саме НЖК у складі прозапальних харчових продуктів сприяють розвитку атеросклерозу й асоціюються з підвищенням рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та зростанням систолічного АТ [40].

## СД забезпечує низький глікемічний індекс і низьке глікемічне навантаження

Кількість вуглеводів у сучасних дієтах становить понад 50% загальної енергетичної цінності раціону. У СД вуглеводів менше, а головне, що вони надходять із фруктами, овочами, цільнозерновими продуктами та горіхами. Це зумовлює низький глікемічний індекс та зменшення рівня постпрандіальної глюкози крові та інсулінової відповіді. Епідеміологічні дослідження показали, що вживання продуктів, вироблених із цільнозернових злаків, наприклад хліба й макаронних виробів, пов'язане зі зменшенням ризику розвитку ЦД 2 типу та ССЗ [41]. До того ж зменшення вживання вуглеводів сприятливо впливає на ліпідний профіль сироватки крові [42]. Низький глікемічний індекс у разі дотримання СД може бути важливим у хворих, що знаходяться на гемодіалізі. Є дослідження, у якому показаний зв'язок між глікемічним навантаженням глюкозою та маркерами оксидативного стресу і запаленням у пацієнтів на гемодіалізі [30].

## СД передбачає вживання помірної кількості вина

Регулярне, але помірне вживання вина під час їди (1-2 склянки на добу) рекомендовано при дотриманні СД. Епідеміологічні дослідження виявили, що особи, які щоденно вживають помірну кількість натурального виноградного вина, мають менший ризик смерті, зокрема від ССЗ [43, 44]. Вважається, що позитивний ефект червоного вина пов'язаний із наявністю в ньому поліфенолів. Основним представником цієї групи речовин є ресвератрол, велика кількість якого міститься в різних рослинах, у тому числі у червоному винограді та продуктах його переробки. Поліфеноли характеризуються вираженою протизапальною та антиоксидантною дією внаслідок посилення експресії генів антиоксидантних ферментів [45]. Біле вино, незважаючи на відсутність поліфенолів, містить прості феноли, такі як тирозол та гідрокситирозол, які мають аналогічні властивості. Помірне вживання вина може бути корисним і для хворих на ХХН.

Було проведено проспективне рандомізоване дослідження за участю 10 здорових добровольців і 10 пацієнтів із ХХН 3-4 стадій. Досліджувана група протягом 2-3 тиж щодня вживала 2-3 склянки білого вина й оливкову олію першого віджиму. Це сприяло значному



зменшенню маркерів хронічного запалення у плазмі крові. Проте у пацієнтів, які вживали лише оливкову олію, не було зафіксовано жодних позитивних змін [31].

### Оливкова олія сприяє зниженню запалення та оксидативного стресу

Завдяки оптимальному складу жирів у продуктах харчування, помірному вживанню вина, достатній кількості овочів і фруктів СД забезпечує стійкий протизапальний та антиоксидантний ефект [47].

У дослідженні PREDIMED дотримання СД протягом року було пов'язане зі зменшенням таких маркерів запалення, як молекула клітинної адгезії 1 типу, інтерлейкін 6 (ІЛ-6) та фактор некрозу пухлини  $\alpha$ . Автори дослідження виявили негативний зв'язок між уживанням деяких компонентів СД (оливкової олії та фруктів) із концентрацією у плазмі крові С-реактивного білка та ІЛ-6 [48]. Оливкова олія містить не лише олеїнову кислоту, а ще й багато поліфенолів, здатних знижувати рівень Е-селектину та покращувати потік-залежну вазодилатацію [49]. Поліфеноли також позитивно впливають на показники АТ, ліпідний профіль та інсулінорезистентність. Антиоксиданти містять велику кількість вітамінів С і Е, глутатіону, селену, фолату та фенольних сполук із червоного вина, кави, чаю, горіхів, трав і прянощів [12].

У дослідженні Attica учасники з найвищим загальним вмістом антиоксидантів (total antioxidant capacity, ТАС) у харчуванні мали на 19% нижчу концентрацію окислених ЛПНЩ, ніж пацієнти з нижчим рівнем ТАС. Було висунуто припущення, що покращення якості життя в разі дотримання СД (про це кажуть самі пацієнти) має прямий зв'язок із вмістом ТАС у раціоні [52]. Потенційні переваги такого харчування для зменшення персистуючого запалення та оксидативного стресу в пацієнтів із ХХН вимагає подальшого вивчення. В іншому рандомізованому дослідженні було показано, що невелика кількість оливкової олії так само ефективна, як і мінеральна олія в лікуванні закріпів у пацієнтів, що перебувають на гемодіалізі [23].

Корисність СД пояснюється не лише її специфічними компонентами, а й тим, із яких продуктів та яким саме чином їжу було приготовлено [53]. Технологія обробки може значуще змінити вміст поживних речовин у продуктах. Наприклад, на кількість антиоксидантів і фотохімічних речовин у фруктах та овочах впливають різні чинники: агрономічна техніка вирощування (наявність чи відсутність добрив тощо), достиглість на момент збору врожаю, подальша обробка, умови зберігання, транспортування та способи уживання. Харчова обробка може значуще змінити дію їжі на здоров'я та перебіг захворювання.

### Уживання достатньої кількості клітковини – важливий компонент СД

Харчові волокна є важливими для здорового функціонування шлунково-кишкового тракту. Крім цього вживання клітковини істотно знижує ризик розвитку ішемічної хвороби серця, інсульту, гіпертензії, ЦД й ожиріння. Збільшене вживання клітковини знижує АТ і холестерин сироватки крові, покращує показники глікемії та чутливість до інсуліну, сприяє зменшенню запалення [24, 25]. СД, яка характеризується наявністю великої кількості якісних вуглеводів (>50% завдяки цілнзерновим) і харчових волокон, знижує навантаження глюкозою та підвищує рівень протизапального адипонектину у плазмі крові. До початку дослідження NHANES III вживання клітковини було низьким у більшості учасників (14,5 г/добу замість рекомендованих 25 г/добу). Після збільшення вмісту клітковини у харчуванні було продемонстровано зменшення ступеня запалення й смертності у хворих на ХХН. Зокрема, збільшення харчових волокон у добовому раціоні на 10 г зумовило зменшення ризику смерті на 17% [26]. Ще однією перевагою використання клітковини у пацієнтів із ХХН є наявність фітатів – речовин, що зменшують біодоступність калію та фосфору, завдяки чому мінімізується вплив їжі на електролітний баланс організму.

Сприятливі ефекти харчових волокон пов'язані зі зміною процесу мікробної ферментації в кишечнику з протеолітичного на сахаролітичний. Це призводить до зменшення кількості індолів і фенолів – токсинів, які утворюються в процесі протеолітичної ферментації та можуть сприяти прогресуванню ССЗ,

інсулінорезистентності та ХХН [56]. Припускається, що використання СД разом із пробіотиками/пребіотиками може бути корисним у пацієнтів із ХХН [59].

### Аргументи проти призначення середземноморської дієти у пацієнтів із ХХН

#### Чи завжди корисні фрукти й овочі?

Велика кількість фруктів та овочів, характерна для СД, часто стає причиною занепокоєння при застосуванні дієти хворими на ХХН. Зазвичай за наявності ХХН уживання цих продуктів обмежується, оскільки може спричинити гіперкаліємію, вплинути на електролітний і кислотно-лужний баланс крові. З іншого боку, кардіопротекторні властивості вітамінів, клітковини й антиоксидантів є дуже важливими у профілактиці ССЗ та розвитку ХХН. Тому необхідний збалансований підхід із ретельним моніторингом електролітів крові.

#### Чи може бути небезпечним те, що СД містить велику кількість калію та мало натрію?

Відомо, що фрукти й овочі містять багато калію та мало натрію. Від співвідношення цих електролітів у їжі залежить ризик розвитку артеріальної гіпертензії та інших ССЗ у загальній популяції [60]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, оптимальне співвідношення калію та натрію в їжі має становити 1:2 відповідно. Проте DASH-дієта (Dietary Approaches to Stop Hypertension), яка є ефективною у зниженні АТ, передбачає вживання 2300 мг натрію та 4700 мг калію на день, тобто співвідношення «натрій/калій» становить 0,5 [70]. У СД співвідношення «натрій/калій» дорівнює близько 0,4–0,6; обсерваційні дослідження пов'язують це зі зниженням АТ та ризику ССЗ [71, 72].

Популяційні дослідження показують, що збільшення вживання калію зменшує ймовірність виникнення ХХН [61]. В осіб із нормальною функцією нирок збільшення кількості калію у сечі пов'язане зі зменшенням ризику виникнення кардіоваскулярних ускладнень та термінальної стадії ниркової недостатності [73, 74]. На підставі цих доказів ми дійшли висновку, що споживання овочів і фруктів може бути корисним при первинній профілактиці ХХН, але необхідно провести рандомізовані контрольовані дослідження з добре прорахованим дизайном, які б змогли це підтвердити.

У пацієнтів із ХХН результати є суперечливими, тому у таких випадках потрібно бути обережними. У дослідженні MDRD екскреція калію із сечею була пов'язана зі зменшенням смерті від усіх причин, крім кінцевої стадії ниркової недостатності [62]. У дослідженні CRIC екскреція калію із сечею була пов'язана зі збільшенням ризику прогресування ХХН [63]. Ці питання вимагають подальшого вивчення та підтвердження. Є безліч факторів, що впливають на виділення калію із сечею в пацієнтів із ХХН [76]. На нашу думку, хворим на ХХН можна вживати фрукти й овочі з низьким рівнем калію за умови ретельного моніторингу його концентрації у крові.

#### Як впливає СД на кислотне навантаження їжі?

Фрукти й овочі є джерелом калієвих солей органічних кислот, які беруть участь у утворенні бікарбонату. Через це СД має потенціал знижувати кислотне навантаження їжі (dietary acid load, DAL) та запобігати розвитку субклінічного метаболічного ацидозу низького ступеня, що виникає в разі дотримання так званих західних дієт із переважанням висококалорійних страв, що були піддані сильній кулінарній обробці. Результати досліджень свідчать: низьке DAL сприяє зниженню випадків ЦД, переломів, гіпертензії, ССЗ та смерті [65, 66, 77, 78]. Припускається, що низьке DAL зменшує частоту виникнення ХХН [67]. Рандомізовані клінічні дослідження з цього питання не проводилися. Декілька обсерваційних досліджень повідомили про асоціацію між високим рівнем DAL та швидкістю зниження ниркових функцій [68, 69]. Це дало підстави для висунення гіпотези щодо можливої ефективності зниження DAL у лікуванні захворювань нирок [79].

Є дані про те, що багата на свіжі фрукти та овочі дієта дозволяє знижувати DAL і контролювати метаболічний ацидоз у пацієнтів із ХХН [64]. У цьому дослідженні

не було зафіксовано гіперкаліємії: вчені пояснювали це наявністю в їжі нехлоридних аніонів, які сприяли виведенню калію із сечею [64].

### Що відомо про середземноморську дієту і ХХН

Сприятлива дія СД на функції ендотелію, перебіг запалення, ліпідний профіль та АТ дають підстави припускати, що ця дієта може покращувати функції нирок. Дослідники зі Скандинавії повідомили, що в осіб старшого віку прихильність до СД пов'язана з меншим ризиком розвитку ХХН. І навпаки – показник виживаності був значно гіршим у тій групі, яка мала низьку прихильність до СД [81]. Подібні результати було отримано в дослідженні Північного Манхеттену (Колумбійський університет, США), у ході якого було виявлено, що збільшення прихильності до СД асоційоване зі зниженням частоти ХХН [82]. Дослідження NIH-AARP також показало, що більша прихильність до СД була стійко пов'язана зі зменшенням ризику розвитку термінальної стадії ниркової недостатності.

Водночас у дослідженні PREDIMED не було виявлено жодного ефекту СД на наслідки ХХН. У досліджуваній групі фіксувалося таке саме зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), що й у контрольній, учасники якої отримували низькожирову дієту [83]. У хворих на ЦД 2 типу, які дотримувалися СД, рідше виявлялася діабетична ретинопатія, але не нефропатія [84]. Ці суперечливі висновки можуть бути частково пояснені тим, що в дослідження були включені практично здорові люди з дисліпідемією; погіршення функцій нирок, виникнення альбумінурії або зниження ШКФ протягом двох років (саме стільки тривало дослідження) у таких людей можуть і не виникати. До того ж дослідження проводилося в Іспанії, де раціон харчування дуже близький до СД. Фактично дослідження PREDIMED верифікувало користь інтенсифікації СД у майже здоровій популяції середнього віку. Припускається, що СД буде корисніша для жителів тих країн, у яких звичний раціон дуже відрізняється від такої дієти (що було показано у вищенаведених дослідженнях, проведених у Північній Європі та США).

Утім СД може позитивно впливати на проміжні результати, асоційовані із хворобами нирок та серцево-судинної системи. Одне з досліджень показало ефективність СД у зниженні рівня тригліцеридів, загального холестерину, ЛПНЩ та С-реактивного білка. Зафіксовані покращення метаболічного профілю можна пояснити сприятливими властивостями дієти.

### Якою має бути СД у пацієнтів із ХХН?

Дієта середземноморського типу у хворих на ХХН має бути реалістичною, задовольняти індивідуальні потреби пацієнтів, у тому числі забезпечувати обмеження калію, фосфору чи білка у разі потреби. Між пацієнтом і лікарем, а за можливості й дієтологом, який спеціалізується на харчуванні пацієнтів із хворобами нирок, має бути встановлений тісний контакт. Для безпечності змін у раціоні пацієнтів слід детально контролювати їхні симптоми та зміни в лабораторних показниках.

Результати дослідження PREDIMED демонструють: потрібна комбінація індивідуальної та групової підтримки пацієнтів [90]. Необхідно надавати загальні поради, мотиваційні повідомлення для збільшення прихильності до дієти.

**Накопичено багато фактів щодо ролі СД у профілактиці та перебігу деяких хронічних хвороб, передусім ССЗ. Дослідження показують сприятливий вплив СД на функції нирок. Разом із тим існує ризик розвитку гіперкаліємії через підвищене споживання овочів і фруктів, тому ця дієтична схема має бути адаптована відповідно до особливостей харчування у хворих на ХХН. Отже, для того щоб середземноморський тип харчування приносив якомога більше користі, він має стати однією зі складових здорового способу життя разом із фізичною активністю та іншими корисними звичками.**

Стаття друкується у скороченні.

Philippe Chauveau, Michel Aparicio, Vincenzo Bellizzi.  
Mediterranean diet as the diet of choice for patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* (2018) 33: 725-735.

Переклав з англ. Валерій Палько



# Стандарт «Парентеральна періопераційна антибіотикопрофілактика»\*

ЗАТВЕРДЖЕНО  
Наказом Міністерства охорони здоров'я України  
17 травня 2022 року № 822

**Розробники:**

**Микичак Ірина Володимирівна** – заступник Міністра охорони здоров'я України  
**Кузін Ігор Володимирович** – заступник Міністра охорони здоров'я, Головний державний санітарний лікар України  
**Біляев Андрій Вікторович** – завідувач кафедри дитячої анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика  
**Водяник Аркадій Аркадійович** – національний фахівець ВООЗ із профілактики інфекцій та інфекційного контролю  
**Габрієлян Артур Володимирович** – керівник відділу трансплантації та хірургії серця ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова» НАМН України  
**Дубоссарська Юліанна Олександрівна** – завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету  
**Дубров Сергій Олександрович** – завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця  
**Колесник Роман Олександрович** – завідувач відділу антимікробної резистентності та інфекційного контролю ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України»  
**Колосович Ігор Володимирович** – завідувач кафедри хірургії № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця  
**Коноплицький Віктор Сергійович** – завідувач кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова  
**Костюк Михайло Романович** – старший науковий співробітник відділення судинної нейрохірургії ДУ «Інститут нейрохірургії ім. академіка А.П. Ромоданова НАМН України»  
**Котельський Дмитро Миколайович** – завідувач проктологічного відділення КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради»  
**Лосев Олександр Олександрович** – завідувач кафедри дитячої хірургії Одеського національного медичного університету  
**Олещук Олександра Михайлівна** – завідувач кафедри фармакології з клінічною фармакологією Тернопільського національного медичного університету  
**Підгасцький Віталій Михайлович** – старший науковий співробітник відділу травматології та ортопедії дорослих ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»  
**Ткаченко Руслан Опанасович** – професор кафедри акушерства, гінекології та репродуктології, завідувач курсу з акушерської реанімації Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика  
**Товкай Олександр Андрійович** – директор Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України  
**Хайтович Микола Валентинович** – завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця  
**Шевченко Ростислав Станіславович** – завідувач кафедри загальної хірургії № 1 Харківського національного медичного університету  
**Методологічний супровід та інформаційне забезпечення:**  
**Гуленко Оксана Іванівна** – начальник відділу стандартизації медичної допомоги ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

VRE – ванкомицин-резистентний *Enterococcus spp.*  
 АЛЗ – антибактеріальний лікарський засіб  
 АМР – антимікробна резистентність  
 ВІК – відділ з інфекційного контролю  
 ЗОЗ – заклад охорони здоров'я  
 ІОХВ – інфекція області хірургічного втручання  
 МАМР – мікроорганізми з антимікробною резистентністю  
 СОП – стандартна операційна процедура  
 ТЛМ – терапевтичний лікарський моніторинг

**I. Загальні положення**

- Цей Стандарт розроблений на виконання пункту 4 розділу III Порядку профілактики інфекційних хвороб, пов'язаних із наданням медичної допомоги в закладах охорони здоров'я, які надають медичну допомогу в стаціонарних умовах, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я від 03 серпня 2021 року № 1614, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 11 жовтня 2021 року за № 1319/36941, з метою забезпечення надання якісної, ефективної та безпечної медичної допомоги пацієнтам, які потребують проведення хірургічних втручань. Цей Стандарт встановлює загальні вимоги до проведення парентеральної періопераційної антибіотикопрофілактики (далі – антибіотикопрофілактика) у ЗОЗ та фізичними особами – підприємцями, які зареєстровані в установленому законом порядку та одержали ліцензію на право провадження господарської діяльності з медичної практики, що забезпечують медичне обслуговування населення відповідної території.
- Цей Стандарт призначений для керівників ЗОЗ, їхніх заступників, лікарів-анестезіологів, лікарів акушерів-гінекологів і лікарів-хірургів різних спеціальностей та фармацевта клінічного ВІК ЗОЗ.
- Ціль антибіотикопрофілактики – досягнення такої величини плазмової та тканинної концентрації АЛЗ, яка значно перевищує його мінімальну інгібуючу концентрацію щодо найбільш ймовірних мікроорганізмів, які контамінують тканини ділянки оперативного доступу, до здійснення хірургічного розрізу, а також підтримка цієї концентрації протягом усього часу оперативного втручання.
- Ефективна антибіотикопрофілактика у плановій хірургічній практиці має бути спрямована проти інфекційних агентів, які з найбільшою вірогідністю колонізують ділянку майбутнього оперативного втручання. У невідкладній і ургентній хірургічній практиці антибіотикопрофілактику необхідно спрямувати на інфекційні агенти, які поширені у патоген-специфічних ділянках тіла пацієнта і найбільш ймовірно можуть спричинити появу ІОХВ.
- Під час застосування антибіотикопрофілактики мають бути зважені ризики появи мікроорганізмів з АМР та виникнення побічних реакцій на введення АЛЗ відносно потенційної користі.
- Заборонено введення АЛЗ з метою антибіотикопрофілактики після здійснення хірургічного розрізу, оскільки така практика сприяє розвитку ІОХВ.

**II. Вимоги до антибіотикопрофілактики**

- Групи і фактори ризику розвитку ІОХВ, класифікація ран у відповідності до ризику розвитку ІОХВ та заходи з профілактики ІОХВ наведені в розділі III Порядку профілактики інфекційних хвороб, пов'язаних із наданням медичної допомоги в закладах охорони здоров'я, які надають медичну допомогу в стаціонарних умовах, затвердженому наказом Міністерства охорони здоров'я України від 03 серпня 2021 року № 1614, зареєстрованому в Міністерстві юстиції України 11 жовтня 2021 року за № 1319/36941.
- Чинники ризику розвитку ІОХВ наведені у таблиці нижче.

**Перелік скорочень**

ESBL – β-лактамази розширеного спектра дії  
 ESKAPE – група бактерій, до якої входять *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*  
 МІК – мінімальна інгібуюча концентрація  
 MRSA – метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus*  
 MSSA – метицилін-чутливий *Staphylococcus aureus*  
 T1/2 – період напіввиведення лікарського засобу

№ з/п	Чинники ризику розвитку ІОХВ, які пов'язані з пацієнтом	Чинники, не пов'язані з пацієнтом, що впливають на ризик розвитку ІОХВ	Чинники ризику розвитку MRSA-інфекції, у тому числі ІОХВ
1	Вік пацієнта >65 років	Невідкладність оперативного втручання	Відома наявна або в анамнезі колонізація слизової оболонки носових ходів MRSA
2	Недоїдання та голодування	Значна операційна травма	Прийом фторхінолонів протягом останніх 3 міс
3	Ожиріння	Відкрите хірургічне втручання	Висока поширеність MRSA у відділенні, в якому перебуває пацієнт
4	Декомпенсований цукровий діабет (HbA <sub>1c</sub> >7%)	Клас чистоти операційної рани	Довготривала госпіталізація у відділення з високим рівнем колонізації пацієнтів MRSA протягом останніх 3 міс
5	Інтоксикації	Прихильність медичних працівників до дотримання заходів із профілактики інфекцій та інфекційного контролю	Постійне перебування пацієнта у стаціонарній соціально-медичній установі для осіб із тяжкою хронічною патологією протягом ≥3 міс
6	Наявна інфекційна хвороба або вогнище хронічної інфекції в інших ділянках тіла	Запланована тривалість оперативного втручання – понад 45 хв	Проведення хронічного гемодіалізу
7	Прийом глюкокортикостероїдів	Умови проведення операції та перебування пацієнта у відділенні	Наявність у пацієнта хронічних трофічних виразок
8	Імуносупресивний стан	Якість репроцесингу (стерилізації) хірургічного інструментарію	
9	Іонізуюче опромінення протягом останніх 3 міс	Передопераційна підготовка (наприклад, якість проведеної хірургічної обробки рук, прийняття душу пацієнтом напередодні оперативного втручання)	
10	Випадок інфекційної хвороби шкіри чи м'яких тканин протягом останніх 3 міс	Періопераційна підтримка нормотермії та нормоглікемії	
11	Супутні захворювання пацієнта, що дозволяють віднести його до класу ризику ASA III, IV, V (наявність важкого системного захворювання, що призводить до функціональних обмежень і загрожує життю чи впливає на виживаність після операції)	Вірулентність бактерій	

\* Друкується зі скороченнями. З повним текстом документа можна ознайомитись за посиланням: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/05/2022\\_822\\_smd\\_par\\_antybact.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/05/2022_822_smd_par_antybact.pdf).



№ з/п	Чинники ризику розвитку ІОХВ, які пов'язані з пацієнтом	Чинники, не пов'язані з пацієнтом, що впливають на ризик розвитку ІОХВ	Чинники ризику розвитку MRSA-інфекції, у тому числі ІОХВ
12	Хірургічні втручання протягом останніх 3 міс	Наявність сторонніх тіл, змертвілих тканин, хірургічних матеріалів у післяопераційній рані, імплантація штучних матеріалів	
13	Тривалість передопераційної госпіталізації протягом мінімум 48 год	Вентиляція в операційній кімнаті, яка не забезпечує мінімум 10-12-кратний повітрообмін (рекомендована кратність повітрообміну – 15-20)	
14	Колонізація мікроорганізмами, у тому числі MAMP	Кількість осіб в операційній кімнаті, що перевищує потреби у працівниках, необхідних для проведення оперативного втручання	
15	Гоління шкіри в запланованій ділянці оперативного доступу	Неправильний вибір АЛЗ для періопераційної антибіотикопрофілактики та її тривалості	
16	Куріння	Якість проведення оперативного втручання і досвід операційної бригади	
17	Гемотрансфузії		
18	Злоякісні новоутворення		

4. У разі наявності у пацієнта чинника(ів) ризику розвитку ІОХВ лікуючому лікарю рекомендовано проконсультуватися із фармацевтом клінічного ВІК та/або дослідити попередню історію лікування пацієнта з метою оцінки ризиків його можливої колонізації MAMP.

7. Процес вибору АЛЗ для антибіотикопрофілактики затверджується керівником ЗОЗ у вигляді СОП.

8. Рекомендації щодо проведення ТЛМ, залежно від використовуваного АЛЗ для проведення антибіотикопрофілактики, зазначаються у СОП і, у разі необхідності, уточнюються у фармацевта клінічного ВІК.

9. Спектр активності АЛЗ, який використовується для антибіотикопрофілактики, має охоплювати найпоширеніших збудників ІОХВ та враховувати дані локального мікробіологічного моніторингу, але не має бути спрямованим проти абсолютної всіх ймовірних інфекційних агентів, здатних викликати ІОХВ. Для проведення ефективної антибіотикопрофілактики слід враховувати, що для різних ділянок тіла/середовищ (компаратментів) характерний різний спектр мікроорганізмів. З метою оптимального вибору АЛЗ для антибіотикопрофілактики необхідно:

1) мати чітке уявлення, який мікроорганізм найбільш ймовірно присутній в операційній рані й може викликати ІОХВ;

2) враховувати безпечність та ефективність обраного АЛЗ;

3) враховувати вартість проведення антибіотикопрофілактики.

10. АЛЗ із більш широким спектром дії, ніж це доцільно, та/або більш вартісний АЛЗ, ніж доступно, не може бути рекомендований для антибіотикопрофілактики до доведення його профілактичних переваг порівняно з використовуваним АЛЗ або до зміни чутливості мікроорганізмів, що спричиняють ІОХВ, насамперед визначених шляхом мікробіологічного моніторингу в ЗОЗ.

11. Для проведення антибіотикопрофілактики необхідно використовувати АЛЗ із вузьким спектром дії, якомога коротший період часу і, наскільки це можливо, не використовувати профілактичний АЛЗ для проведення антибіотикотерапії. Режим антибіотикопрофілактики під час проведення хірургічних втручань наведені в додатку 1 до цього Стандарту.

12. Заборонено необгрунтоване та надмірне призначення цефалоспоринов III покоління та фторхінолонів із метою проведення антибіотикопрофілактики. Рутинне застосування АЛЗ широкого спектра дії для антибіотикопрофілактики пов'язане з високим ризиком селекції бактерій з AMP (продуцентів ESBL та MRSA) та виникненням ускладнень – інфекційних хвороб, викликаних *Clostridium difficile*.

15. Пацієнтам, у яких наявний запальний інфекційний процес віддалений від місця оперативного втручання, стандартну антибіотикопрофілактику слід проводити з урахуванням антибіотикотерапії, що проводиться.

16. У випадку якщо пацієнт приймає системний АЛЗ, із метою лікування наявного запального інфекційного захворювання віддаленої локалізації (підозрюваного або підтвердженого), додаткова антибіотикопрофілактика іншим АЛЗ є не обов'язковою, за умови що спектр дії АЛЗ для лікування активний щодо мікрофлори ділянки оперативного втручання. У такому випадку одноразова терапевтична доза АЛЗ для лікування вводиться за 60 хв до розрізу шкіри (безпосередньо перед операцією).

У випадку якщо пацієнт приймає системний АЛЗ, який не активний щодо мікрофлори у ділянці оперативного втручання, з метою антибіотикопрофілактики необхідно ввести пацієнту АЛЗ, який зазначено у відповідному СОП, або отримати консультацію фармацевта клінічного ВІК.

В обох випадках введення АЛЗ для лікування запального інфекційного процесу віддаленої локалізації продовжується відповідно до призначеної схеми антибіотикотерапії.

17. Враховуючи нефротоксичність ванкоміцину та аміноглікозидів (гентаміцин, тобраміцин), лікуючому лікарю пацієнта, який призначає дані АЛЗ із метою антибіотикотерапії й потребує введення іншого АЛЗ з метою антибіотикопрофілактики, слід проконсультуватися з фармацевтом клінічного ВІК перед оперативним втручанням із метою уточнення тактики ведення пацієнта в періопераційному та післяопераційному періодах.

18. Ванкоміцин із метою проведення антибіотикопрофілактики призначається за наявності одного з таких критеріїв:

1) відома тяжка реакція гіперчутливості I типу у пацієнта в минулому на введення β-лактамних АЛЗ (наприклад, пеніциліни, цефалоспорино);

2) наявність чинників ризику розвитку MRSA-інфекції у пацієнта;

3) наявність лабораторно підтвердженої колонізації або інфікування пацієнта MRSA.

Призначення ванкоміцину з метою антибіотикопрофілактики має бути письмово обгрунтоване у формі первинної облікової документації № 003/о «Медична карта стаціонарного хворого № \_\_\_», затвердженій наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 661/20974 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 21 січня 2016 року № 29) або у Реєстрі медичних записів, записів про направлення та рецептів в електронній системі охорони здоров'я (далі – медична карта).

Заборонено рутинне використання ванкоміцину з метою антибіотикопрофілактики.

Заборонено в разі підтвердженої колонізації або інфікування пацієнта MSSA використовувати ванкоміцин для проведення антибіотикопрофілактики. АЛЗ вибору в таких випадках є цефазолін (ванкоміцин має нижчу ефективність щодо MSSA в порівнянні з цефазоліном).

У разі наявності у пацієнта чинників ризику розвитку MRSA-інфекції та/або лабораторно підтвердженої колонізації/інфікування MRSA, слід одноразово ввести ванкоміцин за 120 хв до хірургічного розрізу додатково до основного АЛЗ – цефазоліну, який вводиться за 60 хв до проведення хірургічного розрізу.

20. Перед призначенням АЛЗ обов'язково необхідно зібрати в пацієнта або у його родичів/опікунів детальний алергологічний анамнез і ретельно перевірити попередні медичні записи щодо наявності в минулому тяжких алергічних реакцій на введення будь-яких лікарських засобів. Переважна більшість пацієнтів, які стверджують, що мали в минулому алергічну реакцію на введення β-лактамних АЛЗ, насправді її не мають, що призводить до необгрунтованого зміщення вибору АЛЗ у бік більш токсичних та високовартісних препаратів (глікопептидів/аміноглікозидів/фторхінолонів).

21. Поширеність перехресної реактивності між цефалоспоринами та пеніцилінами, що зумовлена подібністю їхніх бічних ланцюгів, була завищена. Перехресна реактивність між різними цефалоспоринами є малоюмовірною внаслідок значної відмінності у хімічній будові бічних ланцюгів.

22. За наявності в анамнезі пацієнта ознак гіперчутливості негайного типу та/або тяжкої алергічної реакції на введення АЛЗ необхідно отримати консультацію лікаря-алерголога.

23. Заборонено призначення β-лактамних АЛЗ у разі наявності у пацієнта в анамнезі тяжкої алергічної реакції.

24. У разі якщо пацієнт колонізований або лікувався з приводу інфекційної хвороби, що викликана MAMP, в останні 3 міс, слід отримати консультацію фармацевта клінічного ВІК, лікаря-бактеріолога та лікаря-інфекціоніста.

25. Введення АЛЗ перед хірургічним розрізом та інтраопераційне додаткове введення (за необхідності) здійснюється у повній дозі, відповідно до додатка 1 до цього Стандарту.

26. Дозування АЛЗ для пацієнтів дорослого віку та дітей проводиться з урахуванням фактичної маси тіла. Однак у випадку, якщо розрахункова доза для дітей із масою тіла >40 кг перевищує максимальну дозу АЛЗ для дорослих (зазначену в інструкції до лікарського засобу), слід ввести дозу для дорослих.

27. У пацієнтів із нирковою та/або печінковою дисфункцією/недостатністю не потрібно змінювати дозу АЛЗ, якщо він вводиться одноразово.

28. У випадку більшості оперативних втручань із метою антибіотикопрофілактики АЛЗ слід вводити одноразово.

29. Для досягнення бактерицидної тканинної концентрації АЛЗ у плазмі крові та у тканинах ділянки оперативного втручання АЛЗ необхідно вводити пацієнту за 30-60 хв до здійснення хірургічного розрізу (за винятком ванкоміцину та ін'єкційних фторхінолонів). Ванкоміцин та ін'єкційні фторхінолони слід розпочинати вводити пацієнту у проміжку часу 100-120 хв до здійснення хірургічного розрізу.

31. Інтраопераційне додаткове введення АЛЗ із коротким періодом напіввиведення ( $T_{1/2} < 2$  год) слід проводити (за умови відсутності ниркової недостатності):

1) якщо тривалість хірургічного втручання перевищує два періоди напіввиведення для АЛЗ, який використовується з метою проведення антибіотикопрофілактики (час оперативного втручання >2  $T_{1/2}$ );

2) значної затримки часу між введенням АЛЗ та здійсненням хірургічного розрізу (за винятком ванкоміцину та аміноглікозидів);

3) тривалості або значної інтраопераційної крововтрати (>20-30 мл/кг маси тіла);

4) якщо наявні інші чинники, які зменшують  $T_{1/2}$  (наприклад, опіки великої площі тіла);

5) використання апарата штучного кровообігу/екстракорпоральної мембранної оксигенації.

У випадку інтраопераційної крововтрати об'ємом >25 мл/кг маси тіла слід ввести додаткову повну дозу АЛЗ (відповідно до дози, яка була введена передопераційно) після проведення рідинної ресусцитації (за винятком гентаміцину – слід ввести половину передопераційної дози).

Необхідно інтраопераційно дотримуватись однакових проміжків часу між введенням окремих підтримувальних доз АЛЗ із метою антибіотикопрофілактики.

32. Тривалість антибіотикопрофілактики не має перевищувати тривалості оперативного втручання, але в окремих випадках може бути продовжена до 24 год від початку введення першої дози АЛЗ.

33. Наявність (інтраопераційне встановлення) дренажів не впливає на тривалість антибіотикопрофілактики. Оскільки існує недостатньо доказів ефективності та безпеки практики введення АЛЗ із профілактичною метою до моменту видалення дренажів, інвазивних артеріальних/венозних ліній та імплантатів з тіла пацієнта, використання такої практики понад 24 год не рекомендоване.

34. Проведення антибіотикопрофілактики слід завершити в межах 24 год після введення першої дози АЛЗ за винятком:

1) лікування встановленого інфекційного захворювання (проводиться антибіотикотерапія);

2) профілактики розвитку інфекційного ускладнення в місці встановлення імплантату, за умови близького розташування черезшкірних дренажів;

3) інтраопераційної зміни класу рани (наприклад, розлиття кишкового вмісту в операційну рану або потрапляння в неї гною). У випадку зміни класу чистоти операційної рани антибіотикопрофілактика

Продовження на стор. 28.



# Стандарт «Парентеральна періопераційна антибіотикопрофілактика»

Продовження. Початок на стор. 26.

проводиться до 72 год із наступним припиненням і переходом на антибіотикотерапію або з повною відміною АЛЗ.

Використання АЛЗ у термін понад 24 год після операції має бути письмово обґрунтоване лікуючим лікарем у медичній карті.

35. Режим прийому і дозування імунодепресантів (метотрексату та інгібіторів фактора некрозу пухлини) і/або гормональних лікарських засобів не слід змінювати перед оперативним втручанням із метою зниження ризику виникнення ІОХВ. Лікуючий лікар повинен проконсультуватися щодо призначення терапії пацієнтам, які підлягають оперативному

втручанням і потребують прийому імунодепресантів у періопераційному періоді, у фармацевта клінічного ВІК.

В.о. Генерального директора  
Директорату громадського здоров'я  
та профілактики захворюваності

Олексій ДАНИЛЕНКО

Додаток 1  
до Стандарту «Парентеральна періопераційна  
антибіотикопрофілактика» (пункт 11 розділу II)

## Режими парентеральної періопераційної антибіотикопрофілактики

Спеціалізація структурного підрозділу та тип оперативного втручання	Рекомендований режим періопераційної АМП-профілактики	Високий ризик розвитку MRSA інфекції (*) або алергічної реакції (**)
<b>Урологія</b> (лапаротомія та лапароскопія із залученням сечових шляхів; наявність обструкції сечовивідних шляхів; імплантація штучних матеріалів; наявність бактеріурії; простатектомія)	Дорослі: цефазолін 2 г в/в Діти: 30 мг/кг (не більше 100 мг/кг/добу) <b>+ (додатково)</b> Дорослі: гентаміцин 3 мг/кг ідеальної маси тіла Діти: 6-14 років – 3 мг/кг; 3-5 років – 1,5-3 мг/кг <b>чи</b> (за умови передбачуваного проникнення у просвіт ШКТ) Дорослі: метронідазол 500 мг Діти: <11 років – 15 мг/кг (не більше 500 мг) Дозу цефазоліну варто інтраопераційно повторити через кожні 4 год.	Дорослі: ванкоміцин*** 1 г в/в Діти: 15 мг/кг (не більше 1 г) (ванкоміцин для в/в із концентрацією розчину <5 мг/мл необхідно вводити протягом 100 хв зі швидкістю <10 мг/хв) <b>+ (додатково)</b> Дорослі: гентаміцин 3 мг/кг ідеальної маси тіла Діти: 6-14 років – 3 мг/кг; 3-5 років – 1,5-3 мг/кг <b>чи</b> (за умови передбачуваного проникнення у просвіт ШКТ) Дорослі: метронідазол 500 мг Діти: <11 років – 15 мг/кг (не більше 500 мг) *ванкоміцин додається до цефазоліну.
<b>Урологія</b> (простатектомія)	Дорослі: цефазолін 2 г в/в Діти: 30 мг/кг (не більше 100 мг/кг/добу) <b>+ (додатково)</b> Дорослі: гентаміцин 3 мг/кг ідеальної маси тіла Діти: 6-14 років – 3 мг/кг; 3-5 років – 1,5-3 мг/кг. Дозу цефазоліну варто інтраопераційно повторити через кожні 4 год.	Дорослі: ванкоміцин*** 1 г в/в Діти: 15 мг/кг (не більше 1 г) (ванкоміцин для в/в із концентрацією розчину <5 мг/мл необхідно вводити протягом 100 хв зі швидкістю <10 мг/хв) <b>+ (додатково)</b> Дорослі: гентаміцин 3 мг/кг ідеальної маси тіла Діти: 6-14 років – 3 мг/кг; 3-5 років – 1,5-3 мг/кг *ванкоміцин додається до цефазоліну
<b>Урологія</b> (ендоскопічне видалення каменів; проведення літотрипсії у пацієнтів із високим ризиком інфекції; септичний шок чи наявність післяопераційної інфекції; трансуретральна біопсія простати)	Дорослі: цефазолін 2 г в/в Діти: 30 мг/кг (не більше 100 мг/кг/добу) Дозу цефазоліну варто інтраопераційно повторити через кожні 4 год.	Дорослі: ванкоміцин*** 1 г в/в Діти: 15 мг/кг (не більше 1 г) (ванкоміцин для в/в із концентрацією розчину <5 мг/мл необхідно вводити протягом 100 хв зі швидкістю <10 мг/хв) <b>+ (додатково)</b> Дорослі: гентаміцин 3 мг/кг ідеальної маси тіла Діти: 6-14 років – 3 мг/кг; 3-5 років – 1,5-3 мг/кг *ванкоміцин додається до цефазоліну
<b>Урологія</b> (хірургічне видалення каменів; трансуретральна резекція простати; імплантація стентів; уретероскопія; проведення ретроградної пієлограми)	Дорослі: гентаміцин 3 мг/кг ідеальної маси тіла Діти: 6-14 років – 3 мг/кг; 3-5 років – 1,5-3 мг/кг <b>чи</b> (якщо гентаміцин протипоказаний) Дорослі: цефазолін 2 г в/в Діти: 30 мг/кг (не більше 100 мг/кг/добу) Дозу цефазоліну варто інтраопераційно повторити через кожні 4 год.	Дорослі: гентаміцин 3 мг/кг ідеальної маси тіла Діти: 6-14 років – 3 мг/кг; 3-5 років – 1,5-3 мг/кг <b>чи</b> (якщо гентаміцин протипоказаний) Дорослі: 800/160 мг сульфаметоксазол/триметоприм мг/кг ідеальної маси тіла Діти: 6-12 років – 400/80 мг <b>+ (додатково)</b> Дорослі: ванкоміцин*** 1 г в/в Діти: 15 мг/кг (не більше 1 г) (ванкоміцин для в/в із концентрацією розчину <5 мг/мл необхідно вводити протягом 100 хв зі швидкістю <10 мг/хв) *ванкоміцин додається до цефазоліну
<b>Урологія</b> (оперативні втручання без залучення сечовивідних шляхів та без інфекції: діагностична цистоскопія; вазектомія, лікування варикоцеле)	Проведення АМП-профілактики не показане	
<b>Трансплантація органів</b> (нирка; підшлункова залоза; комплекс «нирка – підшлункова залоза»)	Дорослі: цефазолін 2 г в/в Діти: 30 мг/кг (не більше 100 мг/кг/добу) <b>чи</b> Дорослі: цефуросим 1,5 г Діти: <10 років – 50 мг/кг (не більше 1,5 г) <b>+ (додатково)</b> Дорослі: гентаміцин 3 мг/кг ідеальної маси тіла Діти: 6-14 років – 3 мг/кг; 3-5 років – 1,5-3 мг/кг. Дозу цефазоліну (цефуросиму) варто інтраопераційно повторити через кожні 4 год.	Дорослі: кліндаміцин** 600 мг в/в Діти: 15 мг/кг (не більше 600 мг на добу) (кліндаміцин для в/в із концентрацією розчину <18 мг/мл необхідно вводити протягом 20 хв) <b>чи</b> Дорослі: ванкоміцин*** 1 г в/в Діти: 15 мг/кг (не більше 1 г) (ванкоміцин для в/в із концентрацією розчину <5 мг/мл необхідно вводити протягом 100 хв зі швидкістю <10 мг/хв) <b>+ (додатково)</b> Дорослі: гентаміцин 3 мг/кг ідеальної маси тіла Діти: 6-14 років – 3 мг/кг; 3-5 років – 1,5-3 мг/кг. *ванкоміцин додається до цефазоліну
<b>Трансплантація органів</b> (нирка; підшлункова залоза; комплекс «нирка – підшлункова залоза»)	Дорослі: піперацилін/тазобактам 4/0,5 г Діти: 2-12 років – 80/10 мг/кг (не більше 4/0,5 г) <b>чи</b> Дорослі: цефуросим 1,5 г Діти: <10 років – 50 мг/кг (не більше 1,5 г) Дозу цефазоліну (цефуросиму) варто інтраопераційно повторити через кожні 4 год. Дозу піперациліну/тазобактаму варто інтраопераційно повторити через кожні 2 год.	Дорослі: кліндаміцин** 600 мг в/в Діти: 15 мг/кг (не більше 600 мг на добу) (кліндаміцин для в/в із концентрацією розчину <18 мг/мл необхідно вводити протягом 20 хв) <b>чи</b> Дорослі: ванкоміцин*** 1 г в/в Діти: 15 мг/кг (не більше 1 г) (ванкоміцин для в/в із концентрацією розчину <5 мг/мл необхідно вводити протягом 100 хв зі швидкістю <10 мг/хв) <b>+ (додатково)</b> Дорослі: гентаміцин 3 мг/кг ідеальної маси тіла Діти: 6-14 років – 3 мг/кг; 3-5 років – 1,5-3 мг/кг *ванкоміцин додається до цефазоліну



# Застосування диклофенаку натрію: сучасні дослідження, діючі протоколи та новітні аспекти

**Безперервний пошук переконливих аргументів на користь використання того чи іншого препарату – це щоденна робота практикуючого лікаря. В умовах складної ситуації, спричиненої пандемією, цей пошук йде додатково з поправкою на зовнішні фактори, що наразі змінюються. У статті представлені сучасні підходи щодо застосування нестероїдних протизапальних препаратів у хворих урологічного профілю, зокрема диклофенаку натрію, при синдромі хронічного тазового болю та інших патологічних станах. Ключові слова: НПЗП, диклофенак натрію, Диклоберл®, ректальні супозиторії, урологічний синдром хронічного тазового болю, запальні захворювання органів малого таза, дисменорея, COVID-19.**

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), понад 30 млн людей у світі щодня приймають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Відомо, що протизапальні препарати широко призначаються лікарями урологами та гінекологами у якості засобів для ефективної терапії болювого синдрому, який супроводжує цілу низку захворювань (тазовий біль, ниркова колька, абдоміналія, травматичні ураження органів, дисменорея тощо). Окрім того, додатковою протизапальною терапією потребують пацієнти при гострому циститі та пієлонефриті, загостренні простатиту, аднекситі, ендометриті. Доведена ефективність призначення та рівень безпеки препарату при нагальній ситуації з COVID-19 – сьогодні найбільш вагомими аргументами для кожного практикуючого лікаря.

## НПЗП та виклик, пов'язаний із пандемією COVID-19

Глобальний надзвичайний стан, викликаний COVID-19, змусив лікарів ще більш виважено підходити до питання призначення препаратів, оцінюючи їх з точки зору не лише ефективності й безпеки, а й можливого впливу на прогресування симптомів у пацієнтів із COVID-19. НПЗП часто застосовують як терапію урологічних та гінекологічних захворювань і складову періопераційного ведення пацієнтів. Адаптувати до доказової медицини НПЗП залишаються найбільш оптимальними засобами лікування запальних захворювань, які супроводжуються болювим синдромом. Аналіз статистичних даних дозволив встановити, що з понад 30 млн людей у світі, які щодня приймають НПЗП, близько 20% – стаціонарні хворі (Kowalski M. et al., 2015). Є підстави вважати, що НПЗП можуть бути потенційними інгібуєчими факторами для реплікації SARS-CoV, нуклеотидна послідовність якого на 99,8% гомологічна SARS-CoV2 (Fung S.Y. et al., 2020). Отже, НПЗП можуть мати як протизапальну, так і протівірусну активність (Amici C. et al., 2006). Однак справжня роль інгібіторів циклооксигенази (ЦОГ) у цитокіновому штормі та піроптозі, які спостерігаються при високопатогенному коронавірусі, досі не досліджена.

У 2020 році була опублікована наукова стаття «Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in urological practice in the COVID-19 era: Is “safe better than sorry”?» (Pradère V. et al., 2020), присвячена аспектам безпечності застосування НПЗП в урологічній практиці в епоху пандемії. На думку експертів Європейського агентства з лікарських засобів (The European Medicines Agency) та ВООЗ, при урологічній патології НПЗП мають додаткові переваги, яких не мають інші препарати. Це стосується позитивного впливу НПЗП, зокрема, на клубочкову фільтрацію, тиск у нирковій місці, перистальтику сечоводу та зменшення набряку останнього при лікуванні ниркової кольки. Спираючись на результати проведених досліджень, світові експерти дійшли єдиної думки, що використання НПЗП при урологічних захворюваннях в епоху COVID-19 має, як і раніше, здійснюватися за встановленими показаннями.

## Прогнозований ефект за мінімального ризику побічних явищ

ВООЗ зазначає, що загалом майже 20% населення світу приймає НПЗП (Gómez-Acebo I. et al., 2018). Одним із найбільш вивчених та широко застосовуваних (зокрема, у хворих урологічного та гінекологічного профілю) препаратів цієї групи вважається диклофенак натрію. Результати численних досліджень довели, що він має оптимальні знеболювальні та протизапальні властивості, оскільки є одним із найпотужніших інгібіторів синтезу простагландинів серед усіх нестероїдних засобів (Селюк М.Н. та співавт., 2013).

Висока ефективність диклофенаку зумовлена механізми його дії. Висновки нещодавно опублікованого дослідження R.A. Alfaro et al. (2021) свідчать, що диклофенак блокує вироблення тромбоксанів, переважно тромбоксану В2 (ТХВ2), і є одним із найефективніших інгібіторів продукції (синтезу) простагландину Е2 (PGE2).

Диклофенак інгібує ЦОГ-1 і ЦОГ-2 відносно однаково, хоча дані деяких досліджень доводять, що він здатний до селективного інгібування ЦОГ-2, що приблизно у 4 рази перевищує інгібування ЦОГ-1 під час експериментів in vitro (Altman R. et al., 2015). Активність диклофенаку науковці порівнюють з активністю цецекоксибу (Altman R. et al., 2015), однак ступінь інгібування ЦОГ-2 у диклофенаку нижча, ніж у еторікоксибу та рофекоксибу, що зумовлює зменшення ризику серцево-судинних ускладнень. Отже,

можна впевнено стверджувати, що диклофенак має оптимальне співвідношення «ефективність/безпеку».

## Урологічний синдром хронічного тазового болю: коли призначення НПЗП є найбільш доцільним?

За даними світової статистики, частота хронічного тазового болю серед жінок фертильного віку варіює від 14 до 32%, а серед жіночого населення загалом – від 2,1 до 24% (Augiyants I.R. et al., 2020). У контексті невітної статистики варто відзначити частий розвиток у таких хворих сексуальних розладів (до 70%), переважно у вигляді диспареунії (до 50%).

Урологічний синдром хронічного тазового болю (СХТБ), який включає інтерстиціальний цистит/синдром болю у сечовому міхурі (ІЦ/СБСМ) та хронічний простатит (ХП)/СХТБ, є поширеною проблемою серед населення, яка провокує порушення психоемоційного стану, спричиняє значне погіршення якості життя пацієнтів, аж до втрати працездатності. При цьому поширеність ХП/СХТБ серед чоловіків віком до 50 років становить 11,5% (Clemens J.Q. et al., 2019).

Вищезазначене свідчить про необхідність ґрунтовного розгляду питання застосування НПЗП у пацієнтів з урологічним СХТБ. До того ж ця патологія, як правило, супроводжується підвищеним рівнем прозапальних цитокінів (Paulis G. et al., 2003), що впливає на перебіг захворювання. У гайдлайні Європейської асоціації урології 2021 року (EAU Guidelines, 2021) НПЗП визначають як незамінний компонент комплексної терапії ХП/СХТБ (рівень доказовості ІА). Водночас результати дослідження І.І. Горпинченка та співавт. (2021) підтвердили ефективність диклофенаку у зменшенні запальних змін еякуляту, полегшенні симптомів простатиту та, що не менш важливо, послабленні депресії та тривоги у пацієнтів із ХП/СХТБ. Однак для виключення можливих побічних ефектів при застосуванні НПЗП рекомендовано віддавати перевагу протизапальним препаратам у формі супозиторіїв (Hua S. et al., 2019).

Щодо застосування при ІЦ/СБСМ, то, згідно з даними дослідження Р.М. Наппо et al. (2014), ефективне й безпечне знеболення рекомендоване на всіх етапах лікування цієї патології. Саме завдяки доведеному терапевтичному ефекту, зокрема потужній анальгетичній дії, НПЗП включені до міжнародних протоколів лікування пацієнтів з урологічними захворюваннями, а також є невід'ємною складовою передопераційної терапії в урологічній практиці (American Urological Association – AUA Position statement: Opioid use, 2019).

## Ефективність диклофенаку у терапії гінекологічних захворювань, доведена на практиці

Однією з головних проблем у гінекології вже багато років є запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ). Варто зазначити, що наразі спостерігається тенденція до зростання частоти хронічних уповільнених форм ЗЗОМТ, які провокують розвиток тазових гангліоневритів зі стійким болювим синдромом. Цей стан потребує невідкладного призначення раціональної терапії. Відповідно до сучасних протоколів та результатів досліджень диклофенак ефективно застосовується для лікування гінекологічних захворювань, які супроводжуються болювим синдромом та запаленням, зокрема первинної дисменореї та аднекситу.

Проаналізувавши результати клінічного дослідження, у якому вивчалась ефективність диклофенаку натрію (Диклоберл®) у лікуванні хронічних форм ЗЗОМТ неспецифічної етіології, можна з впевненістю стверджувати, що застосування препарату Диклоберл® у пацієнтів із ЗЗОМТ забезпечує терапевтичний ефект у 95,3% випадків, сприяючи інактивації медіаторів запалення та відновленню місцевого імунітету (Прилуцький О.І. та співавт., 2011). Про виражений анальгетичний ефект Диклоберлу свідчило статистично значуще зменшення тазового болю за шкалою ВАШ. Анальгетичний ефект НПЗП також широко використовується для лікування первинної дисменореї. Згідно з протоколом, НПЗП рекомендовані як терапія першої лінії для усунення болю (рівень доказовості ІА).

## Переваги ректальних супозиторіїв та подвійна сила впливу на біль

Безумовними перевагами диклофенаку натрію (Диклоберл®) є доведений високий протизапальний та антиноцицептивний потенціал у поєднанні з високим профілем безпеки. Ці переваги зумовлюють оптимальне співвідно-

шення «ефективність/безпеку». До того ж можливість індивідуального підбору дози та доступність різних форм випуску (ректальні супозиторії, таблетки у кишковорозчинній оболонці, капсули пролонгованої дії, розчин для внутрішньом'язових ін'єкцій) дозволяють досягти високого рівня прихильності пацієнта до лікування. У контексті вибору оптимальної форми випуску препарату з точки зору швидкого та ефективного усунення болювого синдрому варто зазначити, що застосування ректальних супозиторіїв Диклоберл® сприяє досягненню максимальної концентрації діючої речовини у плазмі (C<sub>max</sub>) вже через 30 хв (Диклоберл® 100 мг), забезпечуючи у такий спосіб швидке полегшення болю.

Окрім активної речовини (диклофенак натрію) до складу ректальних супозиторіїв Диклоберл® також входить пропілгалат – ефір галової кислоти з доведеними протизапальними (Singh M.P. et al., 2018), протимікробними (Borges A. et al., 2013), антиоксидантними (Usha T. et al., 2014), антидепресивними (Chhillar R. et al., 2013) та протипухлинними (Hsun et al., 2010) властивостями. Синергічна дія активної та допоміжної речовин чинить ще більший вплив на основні ланки одного патологічного процесу – запалення та біль.

Ректальний спосіб введення препарату має певні беззаперечні переваги порівняно з пероральним прийомом. По-перше, зменшується «ефект першого проходження», тобто препарат не піддається значному печінковому метаболізму при проходженні через ферментну систему CYP450, а отже, знижується ризик лікарських взаємодій. По-друге, за наявності дискомфорту у шлунку, нудоти чи блювання, у разі порушення свідомості або наявності протипоказань до проведення пероральної терапії ректальні супозиторії є незамінною лікарською формою (Ромелашвілі О.С. та співавт., 2008). По-третє, є можливість комбінування різних лікарських форм із метою досягнення більшого анальгетичного та протизапального ефекту. Ще однією важливою перевагою є те, що диклофенак у формі ректальних супозиторіїв меншою мірою екскретується у грудне молоко, тому його застосування безпечно під час грудного вигодовування.

Окремо слід відзначити унікальну торпедоподібну форму супозиторію, завдяки якій введення лікарського засобу у пряму кишку не потребує додаткового пальцевого проникнення. Ця властивість супозиторіїв робить їх застосування максимально комфортним для пацієнта, позбавляючи неприємних відчуттів.

Результати багатьох досліджень доводять високий анальгетичний ефект ректальних супозиторіїв Диклоберл®, зокрема у складі комплексної терапії пацієнтів із ХП/СХТБ (Мігов В.Г. та співавт., 2013). Дані дослідження В.В. Спіридоненка та співавт. (2017) свідчать, що застосування супозиторіїв Диклоберл® у пацієнтів із ХП/СХТБ, які отримували екстракорпоральну ударно-хвильову терапію, сприяло достовірному зменшенню болю за шкалою NRS-CPSP1 у 30-денний термін лікування на 48,4±1,8% (p<0,05) та демонструвало високий комплаєнс (за даними пацієнта – 77,7%, за даними лікаря – 81,4%). Дослідження Ю.Н. Гурженка та співавт. (2011) підтверджує ефективність ректальної форми препарату Диклоберл® у пацієнтів із ХП/СХТБ, зокрема його застосування сприяло зменшенню інтенсивності болювого синдрому у 81,8% чоловіків із ХП/СХТБ на 34-й день лікування.

На сьогодні існує достатньо даних на користь вираженої протизапальної дії ректальної форми диклофенаку під час виконання інвазивних методів дослідження в урологічній практиці. Так, Н. Насвір et al. (2008) довели, що ефект від застосування супозиторіїв диклофенаку натрію 100 мг порівнянний із дією, що чинить пероральний опіоїдний анальгетик морфін сульфат 10 мг, у зменшенні болю під час проведення трансректальної біопсії передміхурової залози під ультразвуковим контролем. Наукова робота М. Nadeem et al. (2012) містить вказівку на застосування супозиторіїв диклофенаку як превентивної анальгезії, що значно знижує інтенсивність болю при проведенні гнучкої цистоскопії.

Таким чином, можна впевнено стверджувати, що з точки зору раціональності й ефективності диклофенак натрію є препаратом вибору для терапії запалення та болювого синдрому в урологічній і гінекологічній практиці. В епоху доказової медицини висновки численних міжнародних досліджень свідчать про те, що диклофенак натрію (Диклоберл®) має оптимальне співвідношення «ефективність/безпеку». Крім того, призначення його у формі супозиторіїв, доступних у декількох варіантах дозування з можливістю комбінування з іншими формами препарату, дозволяє підвищити комплаєнс, мінімізувати ризик побічних ефектів та якнайшвидше досягти результату лікування.

Підготувала Дарина Чернікова



# Профілактика тромбозів при хірургічних урологічних втручаннях

## Огляд рекомендацій ЄАУ

**З огляду на стан гіперкоагуляції як наслідок хірургічного втручання, серйозними ускладненнями урологічних операцій є тромбоз глибоких вен і тромбоемболія легеневої артерії, а також значна кровотеча. До вашої уваги скорочений огляд рекомендацій Європейської асоціації урології (ЄАУ), спрямованих на запобігання тромбоемболічним ускладненням у пацієнтів урологічного профілю.**

**Ключові слова:** періопераційна тромбопрофілактика, урологічні операції, періопераційна кровотеча.

Тромбоз глибоких вен та тромбоемболія легеневої артерії об'єднані терміном «венонний тромбоемболізм» (VTE). Рішення щодо застосування фармакологічної тромбопрофілактики в урологічній хірургії приймається виважено, з урахуванням оптимального співвідношення ефективності попередження тромботичних та безпеки щодо геморагічних ускладнень.

Існуючі на сьогодні рекомендації щодо тромбопрофілактики в урології дещо обмежені через відсутність вузькоспеціалізованих даних. При її призначенні потрібна оцінка впливу препаратів як на ризик VTE, так і на ризик кровотечі, а також врахування абсолютних ризиків цих ускладнень без профілактики (тобто базового ризику).

Для розробки даного керівництва групою експертів ЄАУ було проведено систематичні огляди досліджень, у яких оцінювався базовий ризик VTE та кровотечі при різних урологічних втручаннях, що забезпечило більш надійну доказову базу.

Клініцисти, застосовуючи ці рекомендації, повинні мати на увазі, що при призначенні лікування конкретного пацієнтові керівництва не можуть замінити клінічний досвід, а, швидше, допомагають приймати рішення, у яких також мають враховуватися побажання хворого та індивідуальні обставини його життя.

### Післяопераційна тромбопрофілактика

У цьому керівництві VTE визначається як симптомний тромбоз глибоких вен або тромбоемболія легеневої артерії, а масивна кровотеча — як така, що потребує повторної операції або іншого втручання (наприклад, емболізації судин). Гемотрансфузія, встановлення постійного катетера або зміни рівня гемоглобіну не розглядалися як частина ведення пацієнтів із масивною кровотечею.

### Терміни початку та тривалість тромбопрофілактики

Доказові дані високої якості щодо кумулятивного ризику ускладнень протягом перших 4 тижнів після операції свідчать про те, що приблизно у 50% випадків масивні кровотечі відбуваються у період до наступного ранку після втручання та приблизно у 90% — протягом перших 4 днів. Навпаки, ризик VTE характеризується відносною сталістю протягом перших 4 післяопераційних тижнів (рис. 1).

Із метою оцінки відносного ризику тромбопрофілактики робочою групою було проведено кілька метааналізів рандомізованих клінічних досліджень у галузі урології, загальної хірургії, гінекології та хірургії шлунково-кишкового

тракту. У результаті цієї роботи виявлено, що застосування антикоагулянтів (наприклад, низькомолекулярних гепаринів [НМГ]) сприяє зниженню відносного ризику VTE приблизно на 50% і підвищенню відносного ризику кровотечі приблизно на 50%. Також було продемонстровано зниження на 50% ризику VTE під час використання методів механічної (фізичної) тромбопрофілактики.

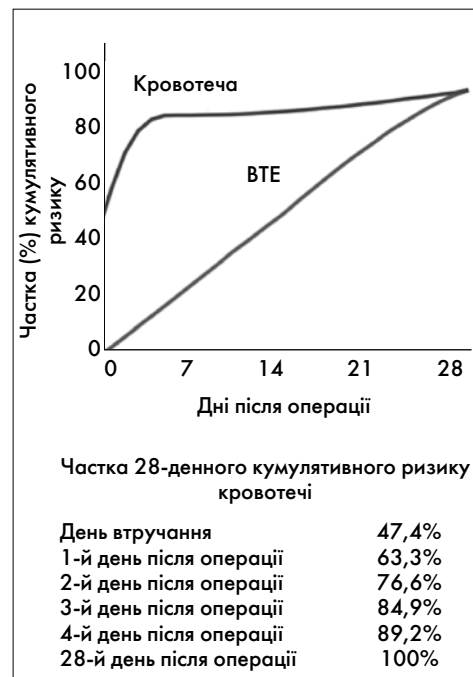


Рис. 1. Частка кумулятивного ризику (%) VTE та кровотечі

### Індивідуальні фактори ризику

Експерти ЄАУ провели розширений пошук літератури, присвячений питанню VTE та факторам ризику кровотечі в урології, загальній хірургії, гінекології та хірургії шлунково-кишкового тракту. Модель ризику VTE була розроблена на основі найбільш релевантних та високоякісних результатів досліджень (табл. 1). Однак, оскільки ця модель не є валідованою, клініцисти можуть розглядати інші фактори, включаючи тривалість хірургічного втручання, застосування оральної контрацепції, іммобілізацію пацієнта, наявність ушкодження спинного мозку та спадкових порушень кровотворення.

Під час підготовки цього документу робоча група використовувала систему градації якості аналізу, розробки та оцінки рекомендацій (Grading

of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE). За цією шкалою визначаються чотири рівні якості доказів, що відображають рівень їх достовірності: високий, помірний, низький і дуже низький. Сила рекомендації свідчить про ступінь впевненості, що бажані ефекти втручання переважають небажані наслідки його застосування. У системі GRADE рекомендації класифікуються як сильні чи слабкі.

### Загальні рекомендації для всіх урологічних втручань

Нижченаведені положення стосуються всіх рекомендацій із медикаментозної тромбопрофілактики.

- Час початку профілактичних заходів — наступний ранок після операції.
- Оптимальна тривалість фармакологічної профілактики становить приблизно 4 тижні після операції.
- Існує низка прийнятних альтернативних режимів фармакологічної профілактики (табл. 2).
- Фізична тромбопрофілактика проводиться до відновлення здатності хворого до пересування.

### Рекомендації щодо тромбопрофілактики при конкретних втручаннях

#### Амбулаторні оперативні втручання

Усім пацієнтам, які проходять малоінвазивні амбулаторні операції (наприклад, обрізання, гідроцелектомія та вазектомія), не рекомендовано проведення медикаментозної тромбопрофілактики (сильна рекомендація; помірна якість доказів), а також використання методів механічної профілактики (сильна рекомендація; помірна якість доказів).

#### Відкрита радикальна цистектомія

Усім пацієнтам рекомендовано проведення медикаментозної тромбопрофілактики (сильна рекомендація; помірна/висока якість доказів залежно від ступеня ризику) та використання механічних методів профілактики (слабка рекомендація; низька якість доказів).

#### Роботизована радикальна цистектомія

Усім пацієнтам необхідне проведення медикаментозної тромбопрофілактики

(слабка рекомендація; низька якість доказів) та використання механічних методів профілактики (слабка рекомендація; низька якість доказів).

#### Лапароскопічна радикальна простатектомія

• Особам із низьким ризиком VTE не рекомендовано застосування фармакологічної тромбопрофілактики (сильна рекомендація; помірна якість доказів) незалежно від дисекції тазових лімфовузлів.

• Пацієнтам із помірним ризиком пропонується не використовувати фармакологічну профілактику при проведенні лапароскопічної радикальної простатектомії без стандартної дисекції тазових лімфатичних вузлів (слабка рекомендація; помірна якість доказів).

• Медикаментозну профілактику не слід призначати особам високого ризику тромботичних ускладнень при проведенні лапароскопічної радикальної простатектомії без тазової лімфаденектомії (слабка рекомендація; помірна/висока якість доказів).

• Фармакологічна профілактика при проведенні лапароскопічної радикальної простатектомії з розширеною дисекцією тазових лімфовузлів показана у хворих середнього (слабка рекомендація; висока якість доказів) або високого (сильна рекомендація; висока якість доказів) ризику VTE.

• Рекомендовано використовувати методи механічної профілактики у пацієнтів усіх категорій ризику (слабка рекомендація; низька якість доказів).

#### Відкрита радикальна простатектомія

У пацієнтів, яким показана відкрита радикальна простатектомія, рекомендовано фармакологічну (сильна рекомендація; помірна або висока якість доказів) та фізичну (слабка рекомендація; низька якість доказів) профілактику незалежно від ступеня ризику VTE.

#### Роботизована радикальна простатектомія

• У пацієнтів із низьким ризиком VTE, яким проведено роботизовану радикальну простатектомію без тазової лімфаденектомії, не рекомендовано використовувати фармакологічну (сильна рекомендація; помірна якість доказів) та механічну (слабка рекомендація; низька якість доказів) профілактику. Особам середнього та високого ризику медикаментозна профілактика також не рекомендована (слабка рекомендація; помірна якість доказів), проте показано використання методів механічної профілактики (слабка рекомендація; низька якість доказів).

• У пацієнтів із низьким ризиком VTE при проведенні роботизованої радикальної простатектомії зі стандартною дисекцією тазових лімфовузлів не слід застосовувати фармакологічну профілактику (сильна рекомендація; помірна якість доказів), як і у пацієнтів

Ступінь ризику	Фактори ризику	Ймовірність VTE
Низький	–	1-кратна
Помірний	Один із наступних: • вік $\geq 75$ років • індекс маси тіла $\geq 35$ кг/м <sup>2</sup> • VTE у родичів першої лінії (батьки, сиблінги або дитина)	2-кратна
Високий	VTE в анамнезі Поєднання $\geq 2$ факторів ризику	4-кратна



із помірним ризиком (слабка рекомендація; помірні докази). Особам із високим ризиком показано використання медикаментозної профілактики (слабка рекомендація; помірні докази). Усім пацієнтам рекомендована механічна профілактика (слабка рекомендація; низька якість доказів).

• У хворих із низьким ризиком ВТЕ при проведенні роботизованої радикальної простатектомії з розширеною лімфодисекцією використання фармакологічної профілактики не рекомендовано (слабка рекомендація; помірні докази). Натомість особам із помірним ризиком (слабка рекомендація; помірні докази) та високим ризиком (сильна рекомендація; помірні докази) така профілактика показана. Усім пацієнтам рекомендовано проведення механічної профілактики (слабка рекомендація; низька якість доказів).

### Нефректомія

• У пацієнтів із низьким та помірним ризиком ВТЕ, яким показана лапароскопічна резекція нирки, медикаментозна профілактика не проводиться (слабка рекомендація; низька якість доказів). Натомість особам із високим ризиком ВТЕ експерти рекомендують призначення фармакологічної профілактики (сильна рекомендація; помірні докази). Усім пацієнтам показана механічна профілактика (слабка рекомендація; низька якість доказів).

• Усім пацієнтам при проведенні відкритої часткової нефректомії рекомендовані фармакологічна профілактика (слабка рекомендація; дуже низька якість доказів) та фізичні методи профілактики (слабка рекомендація; дуже низька якість доказів).

• У хворих із низьким ризиком ВТЕ при проведенні роботизованої часткової нефректомії фармакологічна профілактика не рекомендована (слабка рекомендація; помірні докази). Натомість така профілактика показана особам із помірним (слабка рекомендація; помірні докази) та високим (сильна рекомендація; висока якість доказів) ризиком. Усім пацієнтам рекомендована механічна профілактика (слабка рекомендація; низька якість доказів).

• У пацієнтів із низьким або помірним ризиком ВТЕ при проведенні лапароскопічної радикальної нефректомії фармакологічна профілактика не рекомендована (слабка рекомендація; дуже низька якість доказів). Натомість особам із високим ризиком ВТЕ експерти пропонують призначення фармакологічної профілактики (слабка рекомендація; дуже низька якість доказів). Усім пацієнтам показана механічна профілактика (слабка рекомендація; низька якість доказів).

• Проведення медикаментозної та фізичної тромбозпрофілактики рекомендовано при проведенні відкритої радикальної нефректомії, нефректомії із тромбоектомією, нефроуретеректомії, нервозберігаючої ретроперитонеальної лімфаденектомії (слабкі рекомендації; дуже низька якість доказів).

### Неонкологічні урологічні втручання

• Трансуретральна резекція простати або аналогічні процедури не є показаннями до призначення медикаментозної тромбозпрофілактики (слабка рекомендація; дуже низька якість доказів). Застосування методів фізичної

Таблиця 2. Альтернативні схеми медикаментозної тромбозпрофілактики	
Фармакологічний препарат	Доза*
<b>Низькомолекулярні гепарини</b>	
Дальтепарин	5000 МО підшкірно однократно
Еноксапарин	40 мг підшкірно однократно
Тинзапарин	3500/4500 МО підшкірно однократно
Нефракціонований гепарин	5000 МО підшкірно 2-3 рази на добу
Фондапаринукс**	2,5 мг підшкірно однократно
<b>Антикоагулянти прямої дії**</b>	
Дабігатран	220 мг перорально однократно
Апіксабан	2,5 мг перорально однократно
Едоксабан	30 мг перорально однократно
Ривароксабан	10 мг перорально однократно

\* Дозування може відрізнятися при нирковій недостатності.

\*\* Фондапаринукс та пероральні антикоагулянти прямої дії недостатньо вивчені в урології, щоб внести в інструкції післяопераційну тромбозпрофілактику як показання до їх застосування.

профілактики рекомендовано лише в осіб із високим ризиком ВТЕ (слабка рекомендація; низька якість доказів).

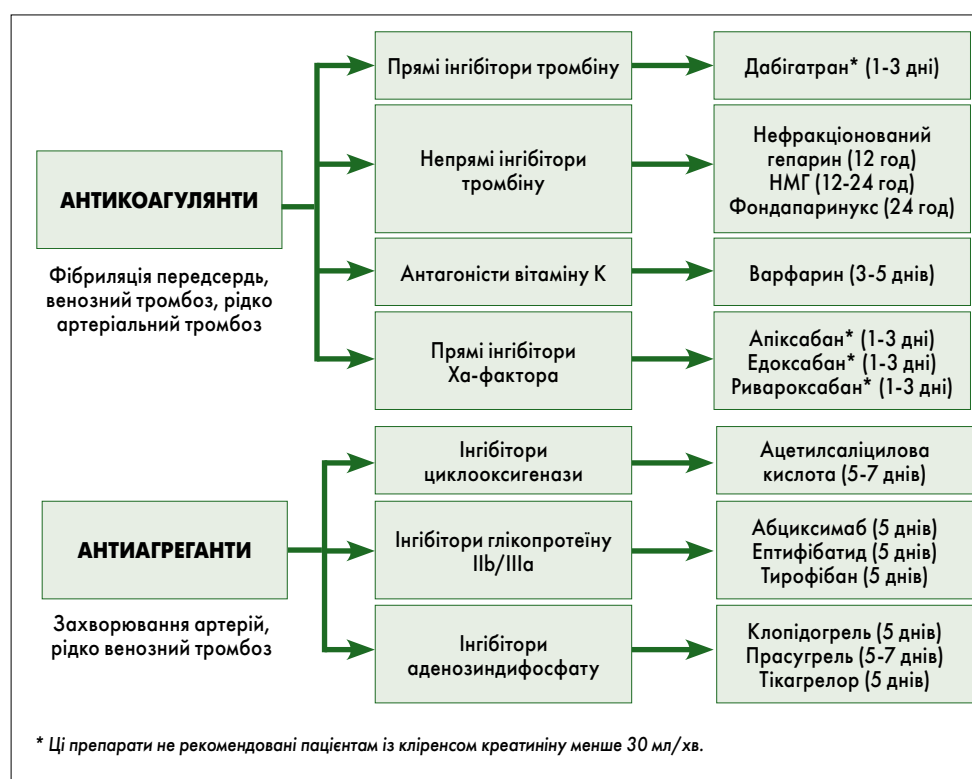
• При проведенні лапароскопічної/відкритої донорської нефректомії фармакологічна тромбозпрофілактика рекомендована особам із високим ризиком ВТЕ. Механічна профілактика показана пацієнтам із помірним та високим ризиком (слабка рекомендація; дуже низька або низька якість доказів).

• У пацієнтів, яким проведені операції з приводу пролапсу або реконструкції органів таза, фармакологічна профілактика не рекомендована (слабка рекомендація; дуже низька якість доказів). Фізичні методи тромбозпрофілактики показані особам із високим ризиком ВТЕ (слабка рекомендація; дуже низька чи низька якість доказів).

• При проведенні черезшкірної нефролітотрипсії фармакологічна профілактика не рекомендована (слабка рекомендація; дуже низька якість доказів). В осіб із високим ризиком ВТЕ може використовуватись механічна профілактика (слабка рекомендація; дуже низька якість доказів).

### Періопераційне призначення антитромботичних препаратів в урології

Існує чотири варіанти використання антитромботичних засобів у періопераційному періоді (рис. 2):



\* Ці препарати не рекомендовані пацієнтам із кліренсом креатиніну менше 30 мл/хв.

Рис. 2. Найбільш широко застосовувані в урології антитромботичні препарати (допустимий період припинення прийому препарату перед операцією вказано в дужках)

становить 5 днів, проте оптимальна тривалість перерви терапії варіюється залежно від класу лікарських засобів.

• Пацієнтам, які отримують антиагреганти (ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель, прасугрель, тикагрелор) або антикоагулянти, за винятком осіб із дуже високим ризиком розвитку тромбозу, рекомендовано припинити прийом препаратів перед операцією, не вдаючись до альтернативної терапії (сильна рекомендація; висока якість доказів).

• Хворим, які припинили застосування антиагрегантів до операції, експерти ЄАУ рекомендують відновити її при усуненні серйозного ризику кровотечі (зазвичай через 4 дні), а не продовжувати перерву на більш тривалий термін (сильна рекомендація; помірні докази).

• Пацієнтам із дуже високим ризиком розвитку тромбозу, які приймають антиагреганти (яким проведено встановлення стенту з лікарським покриттям протягом 6 міс або непокритого металевого стенту протягом 6 тижнів; які перенесли транзиторну ішемічну атаку/інсульт протягом 30 днів) і не підлягають негайному оперативному втручання, слід відстрочити проведення операції (сильна рекомендація; висока якість доказів). За неможливості відкласти хірургічне лікування рекомендовано продовжити прийом лікарських засобів у періопераційному періоді (слабка рекомендація; низька якість доказів).

• Пацієнтам із першим епізодом ВТЕ, щоб уникнути переривання антикоагулянтної терапії перед операцією, слід відкласти хірургічне втручання як мінімум на 1 міс (за можливості – на 3 міс) і не проводити його протягом 1 міс після тромбозу (сильна рекомендація; висока якість доказів).

• У хворих на тяжкі форми тромбофілії (наприклад, дефіцит антитромбіну III або антифосфоліпідний синдром), що отримують будь-який із антикоагулянтів, більш прийнятним варіантом у періопераційному періоді є продовження терапії із застосуванням нефракціонованого гепарину або НМГ, ніж її припинення до і після втручання (слабка рекомендація; низька якість доказів).

• Особам високого ризику з механічними штучними клапанами серця (наприклад, кульковим клапаном), які отримують варфарин, рекомендовано застосувати НМГ («міст») перед і після втручання, а не переривати антикоагулянтну терапію у періопераційному періоді (сильна рекомендація; висока якість доказів). У цієї категорії хворих доцільна наступна тактика: припинення прийому варфарину за 5 днів до втручання, початок застосування НМГ за 4 дні до втручання з перервою на день операції та відновлення застосування обох препаратів у післяопераційному періоді.

У висновку автори керівництва зазначили, що для встановлення базового ризику ВТЕ і кровотечі за різних урологічних втручань та створення більш надійних рекомендацій у майбутньому необхідні проспективні обсерваційні дослідження.

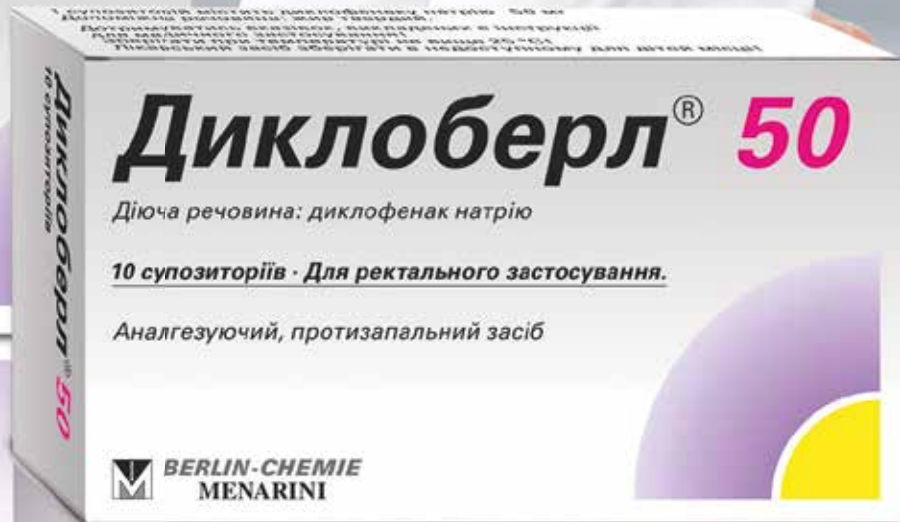
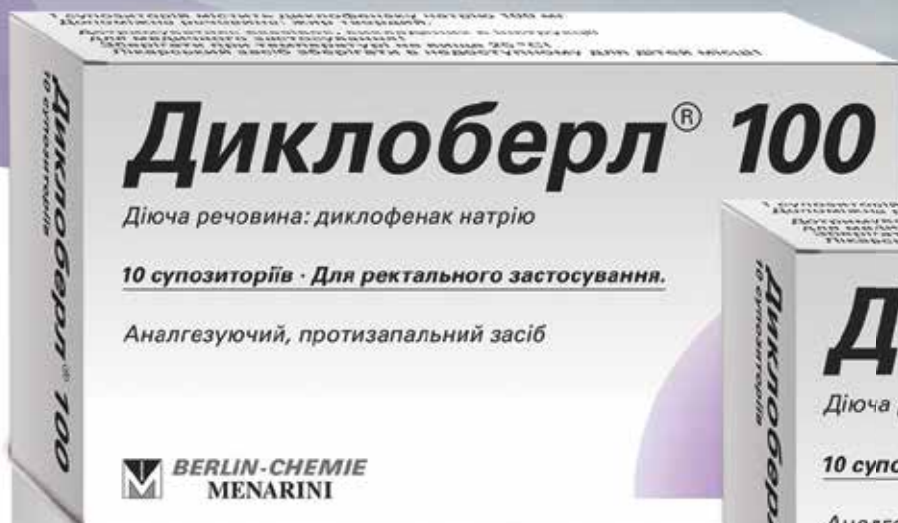
За матеріалами EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5. <https://uroweb.org/guidelines/thromboprophylaxis>

Реферативний огляд підготувала  
Марія Ареф'єва



# Диклоберл® diclofenac sodium

## ДИКЛОФЕНАК № 1 В УКРАЇНІ<sup>1</sup>



✓ «ЗОЛОТИЙ» СТАНДАРТ  
ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ<sup>2</sup>

✓ ТОРПЕДОПОДІБНІ  
СУПОЗИТОРІЇ<sup>3</sup>

**Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.**

**Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B05. **Склад:** Супозиторіїв: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг.

**Показання.** Запальні і дегенеративні форми ревматизму: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит, включаючи спондилоартрит. Больові синдроми з боку хребта. Ревматичні захворювання позасуглобових м'яких тканин. Посттравматичні і післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком, зокрема після стоматологічних та ортопедичних операцій. Гінекологічні захворювання, які супроводжуються больовим синдромом і запаленням, наприклад, первинна дисменорея та аднексит. Напади мігрені. Гострі напади подагри. Як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються болісним відчуттям, наприклад, при фарингиті, отиті.

**Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу, що перелічені у розділі «Склад». Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди діагностованої виразки або кровотечі). Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, що пов'язані з попереднім лікуванням НПЗП. Гостра виразка шлунка або кишечника, кровотеча або перфорація. Тяжкі порушення функції печінки або нирок, печінкова недостатність, ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV); ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесли інфаркт міокарда; захворювання периферичних артерій та/або цереброваскулярні захворювання у пацієнтів, які перенесли інсульт або мають епізоди транзиторних ішемічних атак. Проктит. **Спосіб застосування та дози.**

**Диклоберл® супозиторії 50 та 100 мг.** Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування найнижчої ефективної дози впродовж найкоротшого періоду часу, необхідної для контролю симптомів. Не застосовувати внутрішньо, тільки для ректального введення. Супозиторії потрібно вводити у звичайну кишку якомога глибше, бажано після очищення кишечника. Початкова доза зазвичай становить 100-150 мг на добу. При невиражених симптомах, а також при тривалій терапії достатньо дози 75-100 мг/добу. Добову дозу розподілити на 2-3 прийоми. Для уникнення нічного болю або ранкової скутості до застосування препарату вдень призначати Диклоберл® 100 у вигляді ректальних супозиторіїв перед сном (добова доза препарату не повинна перевищувати 150 мг). При первинній дисменореї добову дозу підбирати індивідуально, зазвичай вона становить 50-150 мг/добу. Початкова доза може бути 50-100 мг/добу, але у разі необхідності її можна збільшити впродовж кількох менструальних циклів до максимальної, що становить 150 мг/добу. Застосування препарату слід починати після виникнення перших больових симптомів та продовжувати декілька днів, залежно від динаміки регресії симптомів.

**Побічні реакції.** Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, розлад зору та диплопія, дзвін у вухах, нудота, блювання, діарея, диспепсія, виразки шлунка і кишечника, що супроводжуються або не супроводжуються кровотечею, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції підвищеної чутливості, такі як висипання на шкірі та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні розлади, депресія, відчуття тривоги, безсоння, нічні жахіття та інше.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженою наказом МОЗ (Диклоберл® супозиторії 100 мг від 04.02.2020 № 236 та 50 мг від 04.02.2020 № 236). Перед призначенням обов'яз-

ково уважно прочитайте інструкцію для медичного застосування лікарського засобу.

**Виробник.** Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінкер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина. № UA/9701/02/02, № UA/9701/02/02

Для особистого використання для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціалістів у галузі охорони здоров'я під час проведення конференцій, семінарів.

За додатковою інформацією про лікарський засіб звертайтеся за адресою:

Представництво «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89.

1. За результатами роздільного продажу лікарських засобів у грошовому вираженні в АТС-групі M01A B05 «Диклофенак» за січень 2019 – січень 2020 р., за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer»/«Фармстандарт» компанії «Proxima Research».

2. Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. Current Medical Research and Opinion. 2012 Jan;28(1):163-78 Jan;28(1):163-788.

3. Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® супозиторії 100 мг від 04.02.2020 № 236 та 50 мг від 04.02.2020 № 236).

UA-DIC-02-2020-V1-Visual. Затверджено 03.03.2020



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**