



Урологія

Нефрологія

Андрологія



№ 3 (14)
листопад-грудень 2018 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 86683



Доктор медичних наук,
професор
Сергій Пасечников

Принципи класифікації,
діагностики та лікування
доброякісної гіперплазії
передміхурової залози

Читайте на сторінці **16**



Доктор медичних наук,
професор
Іван Топчий

Регуляція
фосфорно-кальцієвого
обмену и методи
коррекції
гіперфосфатемії
у больных хронической
болезнью почек

Читайте на сторінці **10**



Член-корреспондент НАМН
України, професор
Владимир Медведь

Інфекції
мочевих путей
у беременных

Читайте на сторінці **23**



Доктор медичних наук,
професор
Юрій Гурженко

Современные
методы лечения ДГПЖ:
мифы и реальность

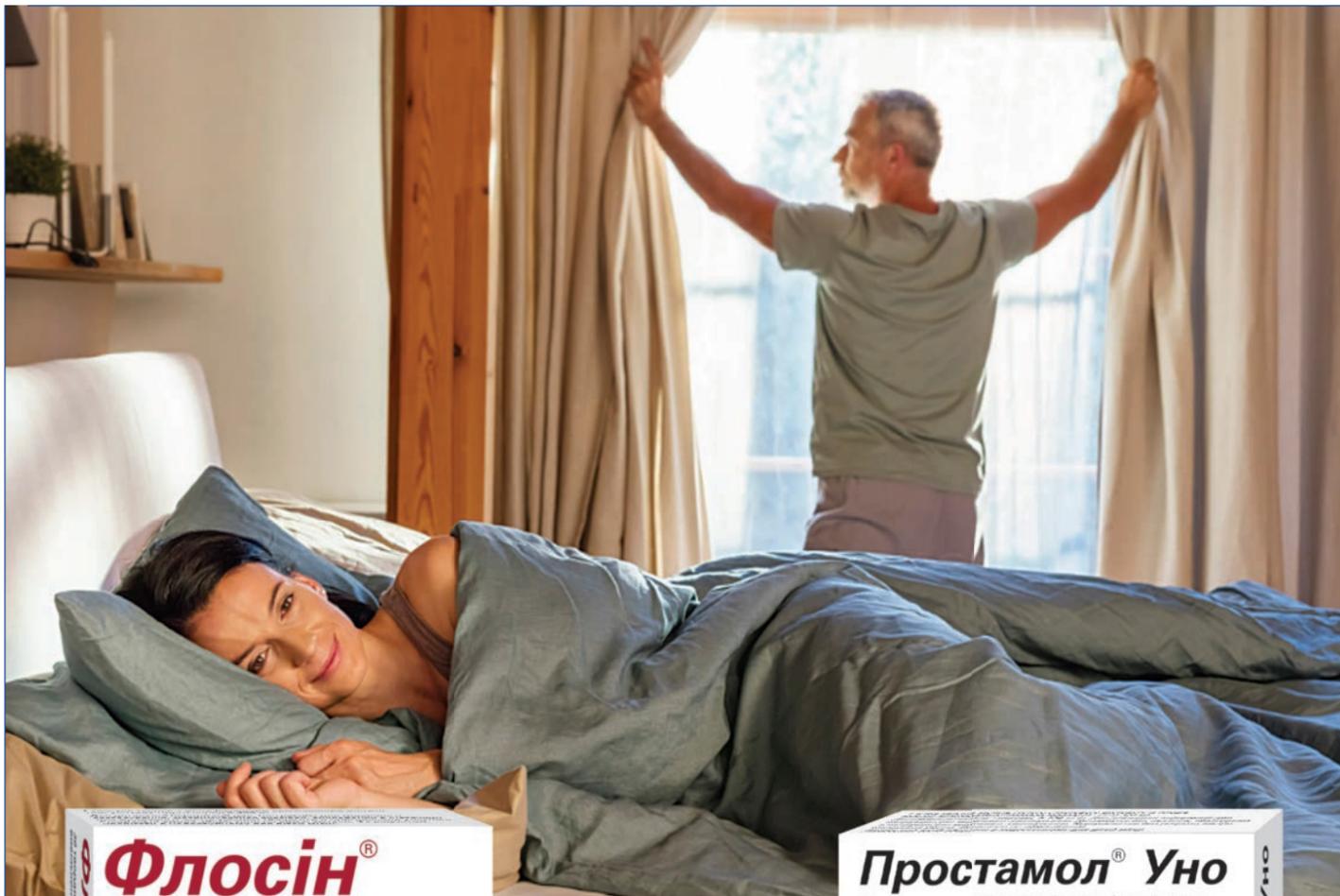
Читайте на сторінці **8**



Доктор медичних наук,
професор
Микола Бойко

Варикоцеле:
анатомо-фізіологічні
особливості та сучасні
методи оперативного
лікування

Читайте на сторінці **33**



Флосін®

тамсулозину гідрохлорид 0,4 мг

Лікування функціональних розладів з боку нижніх сечовивідних шляхів при доброякісній гіперплазії передміхурової залози⁴

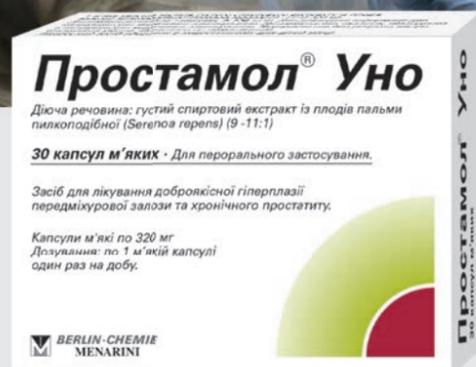
- Швидкий початок дії²
- Уроселективний³: не викликає клінічно значущого зниження АТ⁴
- Діє цілодобово⁴

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ФЛОСІН® (FLOSIN®)⁴

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-індуковану ангіонартеріальну гіпертензію; 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; висип, свербіж, кропив'янка, ангіонартеріальна гіпертензія; розлади еякуляції, включаючи ретроградну еякуляцію і недостатність еякуляції, пріапізм; астенія та інші. КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ. За рецептом. ⁴За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату ФЛОСІН®, затвердженої наказом МОЗ України № 1635 від 07.09.2018, РП № UA/8350/01/01. Виробник Флосін® - Менаріні - Фон Хейден ГмБХ, Німеччина. Місцезнаходження. Лейпцігер штрассе 7-13, 01097, Дрезден, Німеччина.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Простамол® Уно, затверджена наказом МОЗ України № 1664 від 12.09.2018, Р.П. №UA/10417/01/01. 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 препарату ФЛОСІН®, затверджена наказом МОЗ України № 1635 від 07.09.2018, РП № UA/8350/01/01.

За додатковою інформацією щодо лікарських засобів звертатися до Представництва «Берлін-Хемі/ А.Менаріні Україна ГмБХ», м. Київ, 02098, вул. Березняківська, 29. Тел.: 494 33 88. Факс: 494 33 89. Інформація про лікарські засоби. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. UA_Prost.Flos.-02-2018_V1_Press. Останій перегляд 25.09.2018.



Простамол® Уно

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

Розлади сечовипускання при доброякісній гіперплазії передміхурової залози I та II стадії та хронічному простатиті по класифікації Alken¹

- Гальмування росту тканин передміхурової залози¹
- Зменшення розладів сечовипускання¹
- Протизапальна дія¹
- Не впливає на статеву функцію¹

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ПРОСТАМОЛ® УНО (PROSTAMOL® UNO)¹

ЛІКАРСЬКА ФОРМА. Капсули м'які. ПОКАЗАННЯ. Розлади сечовипускання при доброякісній гіперплазії передміхурової залози I та II стадії та хронічному простатиті по класифікації Alken. ПРОТИПОКАЗАННЯ. Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших допоміжних речовин. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ. Застосовувати по 1 м'якій капсулі препарату Простамол® Уно щоденно в один і той же час. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ: рідко - гастроінтестинальні розлади, включаючи відчуття дискомфорту з боку травного тракту, нудота, біль у шлунку; алергічні реакції, наприклад шкірні висипання або набряк шкіри та інші. КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ. Без рецепта. ¹За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Простамол® Уно, затвердженої наказом МОЗ України № 1664 від 12.09.2018, Р.П. №UA/10417/01/01. Виробник Простамол® Уно - БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Місцезнаходження. Глінкер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.

Эффективность пазопаниба в терапии первой линии метастатического почечно-клеточного рака

Метаанализ результатов исследований в условиях реальной практики

В структуре злокачественных новообразований почек доля почечно-клеточного рака (ПКР) составляет приблизительно 90%, причем в 85% случаев определяется светлоклеточный подтип. Почти у трети больных первоначально диагностируется распространенный, или метастатический ПКР (мПКР). Отмечено, что даже у пациентов с локализованной формой злокачественного процесса наблюдается высокая частота рецидивов, несмотря на проведенное хирургическое лечение (Ljungberg et al., 2011). В течение последнего десятилетия с внедрением в клиническую практику таргетной терапии значительно улучшился прогноз пациентов с мПКР. К средствам таргетной терапии относятся низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназ (сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, акситиниб и кабозантиниб), ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (темсиролимус и эверолимус), ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (ниволумаб) и антиангиогенные препараты (бевацизумаб, обычно в комбинации с α -интерфероном).

Пазопаниб (Вотриент, Novartis) является мощным ингибитором множества тирозинкиназ, в т. ч. тирозинкиназ рецепторов эндотелиальных факторов роста-1, -2, -3 (VEGFR-1, -2, -3), рецепторов фактора роста тромбоцитов альфа и бета (PDGFR- α , - β), рецепторов фактора роста фибробластов-1 и -3 (FGFR-1 и -3), рецептора фактора стволовых клеток (c-Kit). Он оказывает антиангиогенное действие, что способствует уменьшению пролиферации и метастазирования клеток (Pick и Nystrom, 2012). Безопасность и эффективность пазопаниба оценивали в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы у пациентов, не получавших лечение, и у больных, пролеченных цитокинами (Sternberg et al., 2010); в результате было продемонстрировано превосходство указанного препарата над плацебо. В открытом исследовании III фазы COMPARZ (Comparing the Efficacy, Safety and Tolerability of Pazopanib versus Sunitinib) сравнивали эффективность пазопаниба и сунитиниба в лечении светлоклеточного мПКР. Результаты испытания свидетельствуют о не меньшей эффективности пазопаниба в отношении общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП). Кроме того, был продемонстрирован благоприятный профиль безопасности, более высокое качество жизни пациентов на фоне приема пазопаниба по сравнению с сунитинибом.

Пазопаниб рекомендуется в качестве препарата первой линии терапии распространенного ПКР (Escudier et al., 2014; Ljungberg et al., 2015). Согласно руководству Национальной комплексной онкологической сети (NCCN) США, пазопаниб также относится к первой линии терапии рецидивирующего,

или неоперабельного, преимущественно светлоклеточного, ПКР IV стадии (Motzer et al., 2009).

Рандомизированные клинические исследования (РКИ) считаются золотым стандартом изучения эффективности методов лечения. Вместе с тем имеются проблемные вопросы относительно внешней валидности (возможности обобщения) их результатов. В исследовании Mitchell и соавт. (2015) было показано, что пациенты с мПКР, получавшие ингибиторы тирозинкиназ в реальных клинических условиях, были старше, имели худшее общее состояние и прогноз, чем лица, включенные в клинические исследования. Кроме того, обнаружено, что эти больные соответствовали критериям исключения более чем в одной трети РКИ. Вместе с тем исследования, проведенные в условиях рутинной клинической практики, могут дополнять базу данных РКИ, привлекая более разнородную когорту пациентов, тем самым улучшая количественные и качественные характеристики доказательств, которые используются для разработки руководств и рекомендаций.

Для анализа результатов проведенных в реальных условиях исследований эффективности лечения пазопанибом пациентов с мПКР и обобщения показателей выживаемости был выполнен систематический обзор литературных источников. Дополнительная задача метаанализа состояла в том, чтобы сравнить результаты этих исследований с таковыми, полученными в РКИ II и III фазы.

В ходе систематического обзора литературы были идентифицированы 9 исследований, соответствовавших критериям отбора. В общей сложности в этих ретроспективных исследованиях участвовало 1893 пациента; в два испытания включали только больных несветлоклеточными формами ПКР.

Клинические исходы у пациентов в условиях реальной практики

Во всех девяти исследованиях определяли показатели ОВ и ВБП. Значение первого показателя варьировало от 16 до 31 мес, а второго – от 8,1 до 15,9 месяца. Диапазон частоты общего ответа на лечение составил 20-59%, тогда как частоты контроля над заболеванием – 72,3-88,8%. В 20-60% случаев после приема пазопаниба пациенты могли применять какой-либо из препаратов второй линии терапии. Частота прекращения лечения из-за развития негативных реакций, по результатам разных исследований, колебалась от 0 до 21%. Наиболее частыми нежелательными явлениями были утомляемость (31-58%), артериальная гипертензия (19-43%) и диарея (15,8-52%). Нежелательные реакции 3-4-й степени тяжести возникали нечасто (5-25%).

Сравнение исследований в условиях повседневной практики и РКИ

Обобщенные результаты исследований, проведенных в реальных условиях, и трех клинических испытаний эффективности пазопаниба представлены в таблице.

При сравнении результатов отмечено, что у большинства участников всех исследований был диагностирован светлоклеточный ПКР. Согласно результатам метаанализа, показатели ВБП и ОВ, полученные в условиях повседневной практики, составили 10 и 22,7 мес соответственно. В исследовании II фазы (Hutson et al., 2010) среднее значение ВБП равнялось 12,1 месяца. В регистрационном исследовании III фазы (Sternberg et al., 2013) аналогичный показатель составил 9,2 мес, а медиана ОВ в группе пазопаниба – 22,9 месяца. В исследовании COMPARZ, единственном исследовании с участием пациентов, не получавших лечение, средние показатели ВБП и ОВ были равны 8,4 и 28,4 мес соответственно.

Частота общего ответа на терапию в условиях реальной практики составила 30,3%, в то время как в испытании II фазы и двух исследованиях III фазы – 34,7; 30,0; 31% соответственно.

В процессе изучения безопасности и переносимости пазопаниба оказалось, что в повседневной практике реже возникает необходимость снижения дозы или прекращения лечения из-за неблагоприятных реакций. Также отмечена более низкая частота развития побочных эффектов 3-4-й степени тяжести (11,6 vs 40-74,3%).

Результаты лечения несветлоклеточных форм ПКР

Пациенты с несветлоклеточным ПКР (преимущественно папиллярный тип) были включены только в 2 исследования (Matrana et al., 2016; Buti et al., 2017). Медиана ВБП на фоне лечения пазопанибом, согласно результатам этих исследований, составила 8,1 и 15,9 мес соответственно, а ОВ – 31,0 и 17,3 мес соответственно. Результаты изучения профиля безопасности указанного препарата были аналогичны таковым для светлоклеточной формы ПКР.

Обсуждение

Исследования в условиях повседневной практики предоставляют важную информацию о течении заболевания, эффективности лечения и ощущениях пациентов, дополняя и усиливая базу данных РКИ. Представленный систематический обзор является единственным на сегодняшний день исследованием, в котором оценивались полученные из реальной клинической практики данные относительно эффективности пазопаниба как препарата первой линии терапии мПКР. Эти данные сравнивались с результатами клинических исследований эффективности пазопаниба II и III фазы.

Параметр	Исследования			
	в условиях реальной практики (взвешенные данные)	Hutson и соавт. (2010) (n=225)	Sternberg и соавт. (2010, 2013) (n=290)	Motzer и соавт. (2013, 2014) (n=557)
Предыдущее лечение, %	5,6	31	47	0
Светлоклеточный ПКР, %	95	Преимущественно	91	100
Плохой прогноз, %	19,4	2*	3*	12*
Оценка по шкале ECOG 2-3 балла, %	18	0	0	25**
Частота общего ответа на терапию, %	30,3	34,7	30 (32 у пациентов, не получавших лечение)	31
Медиана ВБП, мес	10,0 (95% ДИ: 8,4-11,6)	12 (95% ДИ: 10,2-14,1)	9,2 (данные о ДИ отсутствуют)	8,4 (95% ДИ 8,3-10,9)
Медиана ОВ, мес	22,7 (95% ДИ: 21,4-24,1)	Данные отсутствуют	22,9 (данные о ДИ отсутствуют)	28,4 (95% ДИ 26,2-35,6)
Снижение дозы, %	20,2	31	Данные отсутствуют	44
Прекращение лечения из-за развития побочных эффектов, %	12,5	15	15,3	24
Побочные эффекты, %:				
1-2-й степени тяжести	88,4	47	60	25,4
3-4-й степени тяжести	11,6	53	40	74,6

Примечания: * по критериям Memorial Sloan Kettering Cancer Centre; ** индекс Карновского конвертирован в оценку по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group – Восточная объединенная онкологическая группа); ДИ – доверительный интервал.

Продолжение на стр. 15.

ВОТРІЄНТ™ — перша лінія терапії місцево поширеної і/або метастатичної нирково-клітинної карциноми²⁻⁴



СИЛА для руху вперед

Посилення першої лінії за рахунок балансу клінічної ефективності, збереження якості життя і вибору пацієнта^{1,6-9}



Рекомендований для
1-ї лінії терапії НКК²⁻⁴



Показання. Лікування місцево розповсюдженої та/або метастатичної нирково-клітинної карциноми (НКК)³

Про лікарський засіб Вотрієнт™. **Склад:** діюча речовина: пазопаніб, 1 таблетка містить 200 мг або 400 мг пазопанібу (у формі пазопанібу гідрохлориду). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. **Код АТС L01XE11.** **Показання.** Лікування місцево розповсюдженої та/або метастатичної нирково-клітинної карциноми (НКК). **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату. **Особливості застосування:** можливі печінкові ефекти, гіпертензія, запальні захворювання, геморагічні події, шлунково-кишкові перфорації і свищі, ранозагоєвальну, гіпотиреоз, протеїнурія, інфекції, комбіновані з іншими системними терапіями протипухлинними, ювенильного токсичності тварин, вагітність, і взаємодії. **Побічні реакції.** **Дуже часто:** зниження апетиту, включаючи анорексію; дізгевзія (включаючи агевзію та гіпogeвзію); головний біль; артеріальна гіпертензія; діарея; нудота; блювання; біль у животі змінює кольору волосся; висипання; алопеція; синдром долонно-підшоловкової еритродизестезії; протеїнурія; підвищена втомлюваність; підвищення рівня аланінамінотрансферази; підвищення рівня аспартатамінотрансферази. **Часто:** нейтропенія; запалення шкіри, хибні результати огляду вуха, горла, носа; тромбоцитопенія; лейкопенія; гіпотиреоз; гідратація; гіпofосфатемія; безсоння; запаморочення; летаргія; парестезія; периферична сенсорна нейропатія; погіршення зору; венозні тромбоемболічні ускладнення (включаючи тромбоз глибоких вен, легеневий тромбоз); приливи, прилив крові до обличчя; (почервоніння обличчя); дисфонія; носові кровотечі; кровохаркання; диспное; диспепсія; стоматит; метеоризм; здуття живота; сухість у роті; виразки ротової порожнини; порушення печінкової функції; гіпербілірубінемія; гепатотоксичність; гіполігемія шкіри; еритема; свербіж; депігментація шкіри; сухість шкіри; гіпергідроз; міальгія; м'язові спазми; артралгія; астенія; запалення слизової оболонки; набряк (периферичний набряк, набряк очей, локалізований набряк та набряк обличчя); біль у грудях; зменшення маси тіла; підвищення рівня креатиніну крові; підвищення рівня білірубіну крові; зменшення кількості білих кров'яних клітин, включаючи зменшення рівня нейтрофілів та лейкоцитів; збільшення рівня ліпази крові; підвищення артеріального тиску крові; збільшення рівня тиреоїдних гормонів; збільшення рівня гаммаглутамілтрансферази; зменшення рівня магнію крові. **Нечасто:** інфекції (з нейтропенією або без неї); інфекції яєць; інфекційний перитоніт; пуплинна біль; гіпомagneзіємія гіпостезія; ішемічний інсульт; транзиторні ішемічні атаки; церебральний інфаркт сонливості; відшарування/розрив сітківки; знебарвлення вій; дисфункція серця (дисфункція лівого шлуночка, серцева недостатність, облітеруюча кардіоміопатія); брадикардія; інфаркт міокарда; ішемія міокарда; поліморфна шлункова тахікардія типу «пірует» (Torsades de pointes); кровотечі; гіпертонічний криз; легенева емболія; легеневі кровотечі; пневмоторакс; ринорей; часті випорожнення; шлунково-кишкова кровотеча; ректальна кровотеча; анальна кровотеча; перфорація товстої кишки; кровотечі ротової порожнини; фістула шлунково-кишкового тракту; блювання кров'ю; випорожнення з домішками крові; гемороїдальна кровотеча; перфорація клубової кишки; мелена; кровотеча стравоходу; панкреатит; ретроперитонеальна кровотеча; кровотеча з верхніх ділянок шлунково-кишкового тракту; шлункова кровотеча; підвищення білірубіну крові; зміна рівня аланінамінотрансферази, зміна рівня аспартатамінотрансферази; жовтяниця; медикаментозно індуковане ураження печінки; печінкова недостатність; реакції фоточутливості; екзофалативний висип; порушення з боку нігтів; висипання везикулярні; висипання папульозні; висипання еритематозні; висипання генералізовані; висипання макулярні; висипання сверлячі; свербіж генералізований; еритема долонь; біль у скелетно-м'язовій системі; кровотеча сечовивідного тракту; менорагія; метрорагія; вагінальна кровотеча; озноб; порушення сліззової оболонки; зменшення рівня тромбоцитів; збільшення рівня сечовини крові; подовження інтервалу QT на електрокардіограмі; підвищення рівня аліпази крові; зменшення рівня глюкози крові; підвищення діастолічного тиску крові; аномальні тести щитовидної залози; підвищення систолічного тиску крові; аномальні печінкові проби. **Рідко:** тромботична мікроангіопатія (включаючи тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру та гемолітичний уремичний синдром); синдром задньої обертної енцефалопатії/ задньої обертної лейкоенцефалопатії; інтерстиційне захворювання легень /пневмонії. **Перед призначення лікарського засобу слід ознайомитися з повною Інструкцією для медичного застосування препарату Вотрієнт™.** Інформація для фахівців сфери охорони здоров'я. Ця інформація призначена для ознайомлення зареєстрованих/ідентифікованих фахівців сфери охорони здоров'я в межах спеціалізованих семінарів, конгресів та/або симпозіумів з медичною тематикою. Реєстраційне посвідчення № UA/12035/01/01; UA/12035/01/02. Поширення цієї інформації будь-якими способами, які дають доступ до неї невизначеному колу людей, заборонено. Затверджено Наказ МОЗ №295 від 20/03/2017, зміни внесені Наказ МОЗ № 907 від 11/05/2018

1. Escudier B, Porta C, Bono P, et al. J Clin Oncol. 2014;32(14):1412-1418. 2. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Ann Oncol. 2014;25(suppl3):iii49-iii56. 3. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. EAU guidelines. Updated March 2016. <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>. 4. NCCN NCCN Guidelines™, Kidney Cancer. V 2.2016. <http://www.nccn.org>. 5. Інструкція по медичному застосуванню препарату Вотрієнт. 6. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. J Clin Oncol. 2010;28(6):1061-1068. 7. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff AJ, et al. Eur J Cancer. 2013;49(6):1287-1296. 8. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K, N Engl J Med. 2014;370(18):1769-1770. 9. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. N Engl J Med. 2013;369(8):722-731.

Представництво компанії «Новартис Фарма Сервісез АГ» в Україні. Адреса: 04073, м. Київ, пр-т. Степана Бандери 28-А (літера Г)

тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33

1040753/VOR/10.18/A3/15 000

 NOVARTIS


Вотрієнт™
пазопаніб

Подавление тестостерона до уровня «золотого стандарта» двусторонней орхиэктомии¹⁻⁴

Ниже уровень — выше контроль

элигард

лейпрорелин

ЕДИНСТВЕННАЯ ДЕПО-ФОРМА В УКРАИНЕ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ 1 РАЗ В 6 МЕСЯЦЕВ⁵

БОЛЕЕ 10 ЛЕТ ПРИМЕНЕНИЯ В ЕВРОПЕ⁶

Элигард способствует снижению уровня тестостерона и поддержанию его на низком уровне^{1-3,7}

Коротка інформація з інструкції для медичного застосування лікарського засобу Елігард

Склад:

Вікні речовини: лейпрорелін: попередньо наповнений шприц Б – доступна кількість після змішування за допомогою розчинника становить 7,5 мг, 22,5 мг або 45 мг лейпрореліну ацетату (що еквівалентно 6,96 мг, 20,87 мг або 41,7 мг лейпрореліну відповідно)

Лікарська форма.

Порошок для приготування розчину для підшкірних ін'єкцій у комплекті з розчинником.

Фармакотерапевтична група.

Аналоги гонадотропін-релізінг гормону. Лейпрорелін.

Код АТХ L02A E02.

Клінічні характеристики.

Показання. Лікування гормонозалежного поширеного раку передміхурової залози та лікування локалізованого раку передміхурової залози високого ризику і місцево-поширеного раку передміхурової залози, у комбінації з опроміненням.

Протипоказання.

Піперчувливість до лейпрореліну ацетату, інших агоністів гонадотропін-релізінг гормону (ГнРГ) або до будь-якої з допоміжних речовин.

Пацієнтам, які до цього пройшли орхіектомію (як і інші ГнРГ-агоністи), Елігард 7,5 мг, Елігард 22,5 мг, Елігард 45 мг не спричиняє подальшого зменшення рівнів тестостерону в сироватці крові після хірургічної кастрації.

У якості єдиного методу лікування для хворих на рак простати з компресією спинного мозку або вираженими метастазами в хребет (див. розділ «Особливості застосування»).

Елігард 7,5 мг, Елігард 22,5 мг, Елігард 45 мг протипоказаний жінкам і дітям.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ніких досліджень щодо вивчення фармакокінетичної взаємодії Елігард 7,5 мг, Елігард 22,5 мг, Елігард 45 мг з іншими препаратами не проводилися. Про взаємодію лейпрореліну ацетату з іншими лікарськими препаратами не повідомляти.

Оскільки андрогендеприваційна терапія може подовжувати інтервал QT, необхідно ретельно оцінити одночасне застосування лікарського засобу Елігард 7,5 мг, Елігард 22,5 мг, Елігард 45 мг з лікарськими засобами, що подовжують інтервал QT, або лікарськими засобами, що можуть спричинити виникнення torsades de pointes, такими як антиаритмічні лікарські засоби класу I (наприклад, хінідин, дисопірамід) або класу III (наприклад, аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід), метадон, моксифлоксацином, нейрелептиками.

Спосіб застосування та дози.

Елігард 7,5 мг, Елігард 22,5 мг, Елігард 45 мг необхідно вводити під наглядом медичного працівника, який має відповідні навички оцінки реакції на лікування.

Елігард 7,5 мг призначати у вигляді підшкірної ін'єкції один раз на місяць. Введений розчин утворює депо препарату, що забезпечує постійне вивільнення лейпрореліну ацетату протягом одного місяця.

Елігард 22,5 мг призначати у вигляді підшкірної ін'єкції 1 раз на 3 місяці. Введений розчин утворює депо препарату, що забезпечує постійне вивільнення лейпрореліну ацетату протягом 3-х місяців.

Елігард 45 мг призначати у вигляді підшкірної ін'єкції один раз на 6 місяців. Введений розчин утворює депо препарату, що забезпечує постійне вивільнення лейпрореліну ацетату протягом 6 місяців.

У разі помилки, терапія гормонозалежного поширеного раку передміхурової залози із застосуванням препарату Елігард 7,5 мг, Елігард 22,5 мг, Елігард 45 мг являє собою тривале лікування і не слід його переривати після настання поліпшення або ремісії.

Елігард 7,5 мг, Елігард 22,5 мг, Елігард 45 мг застосовувати у складі неад'ювантної або ад'ювантної терапії одночасно з опроміненням при лікуванні локалізованого раку передміхурової залози високого ризику і місцево-поширеного раку передміхурової залози.

Реакцію на лікування препаратом Елігард 7,5 мг, Елігард 22,5 мг, Елігард 45 мг слід контролювати шляхом спостереження за клінічними проявами хвороби і вимірювання рівня простатоспецифічного антигену (ПСА) у сироватці крові.

Введення.

Лікарський засіб Елігард 7,5 мг, Елігард 22,5 мг, Елігард 45 мг готується та вводиться тільки медичними працівниками,

які мають досвід введення препарату.

Вистр двох попередньо наповнених стерильних шприців слід змішати безпосередньо перед введенням Елігард 7,5 мг, Елігард 22,5 мг, Елігард 45 мг у вигляді підшкірної ін'єкції.

Корекція дозування для особливих популяцій пацієнтів

Клінічні дослідження з частотою пацієнтів із печінковою або нирковою недостатністю не проводили.

Передозування.

У клінічній практиці не було випадків передозування препаратів Елігард 7,5 мг, Елігард 22,5 мг, Елігард 45 мг. У разі передозування за пацієнтом необхідно вести спостереження і при необхідності призначати відповідні симптоматичне лікування.

Побічні реакції.

Побічні ефекти, які спостерігаються при введенні лікарського засобу Елігард 7,5 мг, Елігард 22,5 мг, Елігард 45 мг, в основному виникають через специфічну фармакологічну дію лейпрореліну – зростання та зниження деяких гормонів рівнів. У більшості випадків виділяють такі негативні реакції: жар, нездування, нудота, та втома, і короточасне місцеве подразнення у ділянці ін'єкції. Слабкий або помірний жар триває приблизно у 58 % пацієнтів.

Нижченаведені негативні реакції спостерігалися протягом клінічних досліджень препарату Елігард у хворих на поширений рак передміхурової залози. Негативні реакції класифікуються за частотою проявів: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), рідко (≥ 1/10000, < 1/1000) та дуже рідко (< 1/10000), невідомо (не можуть бути оцінені за доступними даними).

Побічні ефекти у клінічних дослідженнях препарату

Інфекції та інвазії
часто назофарингіт
рідко інфекції сечовивідних шляхів, локальні шкірні інфекції

Метаболізм та харчові розлади

нечасто загострення цукрового діабету

Психічні розлади

нечасто аномальні сни, депресія, зниження лібідо

З боку нервової системи

нечасто запаморочення, головний біль, гіпестезія, безсоння, розлади смаку, розлади нюху, вертиго

Серцево-судинні розлади

невідомо подовження інтервалу QT (див. розділ «Особливості застосування»), «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»

Судинні порушення

дуже часто відчуття припливів
нечасто підвищений артеріальний тиск, знижений артеріальний тиск
рідко неперанітність, колапс

З боку дихання, грудної клітки та середостіння

нечасто ринорей, задишка

Шлунково-кишкові розлади

часто нудота, діарея, гастроентерит/коліт

З боку шкіри та підшкірної клітковини

нечасто запал, сухість у роті, диспепсія, бльованя

З боку шкіри та підшкірної клітковини

рідко метеоризм, відрижка

З боку шкіри та підшкірної клітковини

дуже часто синці, еритема

З боку шкіри та підшкірної клітковини

часто свербіж, нічне потовиділення

З боку шкіри та підшкірної клітковини

нечасто липкий піт, підвищене потовиділення

З боку шкіри та підшкірної клітковини

рідко алергія, шкірні висипання

З боку кістково-м'язової системи, сполучної тканини та кісток

часто артралгія, біль у кінцівках, біль у м'язах, тремтіння, слабкість

З боку нирок та сечовивідних шляхів

нечасто біль у спині, спазми м'язів

З боку репродуктивної системи та грудних залоз

нечасто порушення частоти сечовивідлення, труднощі при сечовипусканні, дисурія, ніктурія, олігурія

З боку репродуктивної системи та грудних залоз

нечасто спазм сечового міхура, наявність крові у сечі, збільшення частоти сечовипускання, затримка сечі

З боку репродуктивної системи та грудних залоз

нечасто біль у грудних залозах, атрофія яєчка, біль у яєчках, безпліддя, гіпертрофія грудних залоз, ерекційна дисфункція, зменшення розмірів статевого члена

З боку репродуктивної системи та грудних залоз

нечасто гінекомастія, імпотенція, розлади з боку яєчок

З боку репродуктивної системи та грудних залоз

нечасто біль у грудних залозах

З боку репродуктивної системи та грудних залоз

нечасто біль у грудних залозах

З боку репродуктивної системи та грудних залоз

нечасто зміни у загальному аналізі крові, анемія

Дослідження

часто підвищений вміст креатинінфосфатази у крові, збільшення часу згортання крові

Дослідження

нечасто підвищений вміст аланінамінотрансферази, підвищений вміст тригліцеридів у крові, збільшений протромбінний час, збільшена маса тіла

Інші побічні ефекти, які загалом виникають при лікуванні лейпрореліном ацетату, включають периферичні набряки, емболія легеневої артерії, прискорене серцебиття, біль у м'язах, м'язова слабкість, зміна чутливості шкірних покривів, озноб, висипання, амнезія та розлади зору. При тривалому застосуванні даного класу препаратів відмічалась атрофія м'язів. Рідко після застосування агоністів ГнРГ повідомляють про інфаркт гіпофізу, який раніше мав місце. Також рідко повідомляли про випадки тромбоцитопенії та лейкопенії. Повідомлялося про зміну толерантності до глюкози.

Після застосування аналогів агоністів ГнРГ відмічалася випадіння судогонів.

Місцеві побічні реакції, які виникають після введення препаратів Елігард 7,5 мг, Елігард 22,5 мг, Елігард 45 мг, схожі на місцеві реакції, пов'язані з подібними препаратами, які вводяться підшкірно.

Загалом ці місцеві побічні реакції, які тривають після підшкірних ін'єкцій слабкі та не тривали. Після застосування аналогів агоністів ГнРГ відмічалася випадіння анафілактичних/анафілактоїдних реакцій.

Зміни кісткової щільності

У медичній літературі повідомляли про знижену кісткову щільність у чоловіків, яким була проведена орхіектомія або які лікувалися аналогами ГнРГ. Цілком ймовірно, що догортривале лікування лейпрореліном може спричинити зростання симптомів остеопорозу. Щодо зростання ризику виникнення тріщин – це наслідки остеопорозу.

Застосування ознак та симптомів хвороби

Лікування лейпрореліном може спричинити застосування ознак та симптомів захворювання протягом перших кількох тижнів. Можуть виникати метастази у хребет та/або закупорки сечових шляхів або гематурія, неврологічні розлади, такі як слабкість та/або парестезія нижніх кінцівок або погіршення сечових симптомів.

Виробник

Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди / Astellas Pharma Europe B.V., the Netherlands.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Астеллас Фарма Юроп Б.В.: Хогемат 2, 7942 Дж Меппел, Нідерланди / Astellas Pharma Europe B.V.: Hogemat 2, 7942 JG Meppel, the Netherlands.

У випадку виникнення побічних ефектів просимо направляти інформацію до представництва Астеллас Фарма Юроп Б.В. на адресу 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, корп. 7-8, офіс 41, тел: 044-490-68-25, факс: 044-490-68-26.

Список литературы:

1. Perez-Marrero R, et al. Clin Ther 2002;24:1902-14. 2. Chu FM, et al. J Urol 2002;168:1199-203. 3. Crawford ED, et al. J Urol 2006;175:533-6. 4. N. Mottet et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer 2017. www.uroweb.org. по состоянию декабрь 2017 г. 5. Державний реєстр лікарських засобів України, <http://www.drz.com.ua/> по состоянию на сентябрь 2018. 6. Medigene, QLT say Eligard dosage wins EU approval. <https://www.reuters.com/article/idUSL3162463320070831>. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Элигард (доступна на www.drz.kiev.ua).

Номера регистрационных свидетельств: № UA/5758/01/01, № UA/5758/01/02 и № UA/5758/01/03 от 15.02.2017.



ООО «Астеллас Фарма»:

г. Киев, ул. Н. Пимоненко, 13, корп. 7В, оф. 7В/41

Тел. +38 044 490 68 25

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Carsten-Henning Ohlmann, Marco Gross-Langenhoff

Эффективность и переносимость лейпрорелина ацетата (Элигард) в повседневной клинической практике в Германии

Обобщенные данные двух проспективных неинтервенционных исследований 3- и 6-месячной депо-формы препарата у пациентов с распространенным раком предстательной железы

В Германии рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее распространенной онкопатологией у мужчин (26%). В 2016 г. частота новых случаев заболевания составила 66 900 [1]. В рейтинге причин смертности от злокачественных новообразований среди мужского населения РПЖ занимает третье место (10%) [1].

Поскольку РПЖ является гормонозависимым заболеванием [2-4], андрогенная депривационная терапия (АДТ), направленная на снижение уровня сывороточного тестостерона, является стандартной опцией в лечении распространенного гормончувствительного рака и также применяется при развитии кастрационной резистентности [5, 6]. Медикаментозная кастрация также используется у пациентов с более ранними стадиями РПЖ и у больных с биохимическим рецидивом (повышение уровня простатспецифического антигена [ПСА]) после радикальной простатэктомии или лучевой терапии. АДТ может назначаться как монотерапия, а также в составе мультимодального лечения [5, 6].

В качестве препаратов, вызывающих андрогенную депривацию, используют депо-формы агонистов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ), такие как лейпрорелина ацетат, бусерелина ацетат, гозерелина ацетат или трипторелина ацетат [5, 6].

Синтетические аналоги ЛГРГ оказывают стимулирующее действие на ЛГРГ-рецепторы гипофиза, что индуцирует секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). В свою очередь, ЛГ и ФСГ стимулируют выработку тестостерона в яичках, что может приводить к временному повышению уровня тестостерона (феномен вспышки). Однако длительное воздействие агонистов ЛГРГ обуславливает реализацию механизма отрицательной обратной связи, снижая стимуляцию экспрессии рецепторов ЛГРГ с последующим уменьшением выработки ЛГ, ФСГ и, как следствие, тестостерона. В течение 2-4 недель после начала лечения у большинства пациентов концентрация тестостерона в крови снижается до уровня кастрационных значений (традиционно определяется как <50 нг/дл, хотя в последнее время этот показатель пересмотрен и составляет <20 нг/дл), что соответствует уровню этого гормона после двусторонней орхиэктомии [5, 6].

Изначально разработанные формы препаратов агонистов ЛГРГ были предназначены для ежедневного подкожного введения. В последующем появились 1-, 2-, 3-, 4-, 6- и 12-месячные депо-формы для подкожного введения. Препарат Элигард («Астеллас») представляет собой депо-форму, содержащую активный компонент лейпрорелина ацетат в комбинации с биодеgradable полимерным матриксом (система доставки Атригель). Депо-формы препарата, показанные для введения 1 раз в месяц (7,5 мг), каждые 3 мес (22,5 мг) и 6 мес (45 мг) были одобрены для применения в Германии в 2003, 2004 и 2006 году соответственно. По результатам клинических испытаний, применение всех трех форм препарата сопровождалось значимым снижением уровня тестостерона и ПСА, а также характеризовалось хорошей переносимостью [7-9]. Однако клинические испытания часто ограничены определенной категорией пациентов в связи со строгими критериями включения и исключения, поэтому существует потребность в «реальных» данных, полученных в условиях обычной клинической практики. С этой целью были обобщены данные двух неинтервенционных исследований, оценивающих эффективность и переносимость 3- и 6-месячных депо-форм лейпрорелина ацетата среди обширной гетерогенной популяции пациентов в Германии.

Всего в это исследование было включено 1906 больных, что делает его самым крупным из всех, в которых сообщалось об эффективности и безопасности лейпрорелина ацетата.

Методы

Дизайн исследования и пациенты

В данной статье представлены результаты двух проспективных открытых неинтервенционных исследований, проведенных в Германии с января 2007 года по декабрь 2009 года. Пациенты получали лейпрорелина ацетат либо один раз в 3 мес (n=633), либо один раз в 6 мес (n=1273)

на протяжении одного года. В исследование были включены мужчины (в возрасте старше 18 лет) с распространенным гормончувствительным РПЖ, которым было показано проведение АДТ. При этом не было строгих критериев исключения, а также каких-либо ограничений касательно момента установления диагноза, степени злокачественности или стадии опухоли. Пациенты получали или 3-месячные (22,5 мг), или 6-месячные (45 мг) депо-формы лейпрорелина ацетата (Элигард) и находились под наблюдением в течение 12 месяцев. Доза препарата и кратность введения (1 раз каждые 3 мес [22,5 мг] или 1 раз каждые 6 мес [45 мг]) были единственным существенным различием между двумя исследованиями. Установление диагноза и назначение лечения, а именно выбор АДТ, формы препарата, дополнительных лекарственных средств, проводилось по усмотрению лечащего врача. Проведение данных исследований было одобрено Этическим комитетом Баден-Вюртемберга (Германия). Перед началом проведения исследования все участники подписали письменное информированное согласие.

Конечные точки исследования

Первичной конечной точкой для оценки эффективности лечения был уровень ПСА в сыворотке крови по прошествии 12 месяцев. Общий уровень ПСА определяли перед началом терапии, каждые 3 мес (22,5 мг) или 6 мес (45 мг) на протяжении года. Нежелательные явления фиксировали при каждом визите в клинику и оценивали в соответствии с классификацией MedDRA (версия 14.1). Лечащий врач также оценивал простоту (удобство) использования и выраженность реакций в месте введения препарата.

Результаты

Характеристика пациентов

Для проведения исследования были собраны данные о 1906 пациентах. Из них 633 получали 3-месячную депо-форму лейпрорелина ацетата и 1273 – 6-месячную. Исходные характеристики участников исследования представлены в табл. 1.

Средний возраст больных составил 75 лет, среднее время, прошедшее с момента постановки диагноза, – 11,2 месяца. При этом 46,1% (n=879) участников исследования диагноз РПЖ установлен ≤12 мес назад, а у 19,6% (n=374) больных с момента установления диагноза прошло более 4 лет. На момент включения в исследование костные метастазы диагностированы у 8% пациентов, отдаленные – у 1,3%, и у 2% участников отмечено метастазирование в лимфоузлы (неполная информация о стадии и локализации опухоли в различные временные точки объясняет разницу в количестве пациентов, получавших лечение по поводу отдаленных метастазов и метастазов в регионарные лимфатические узлы). Согласно медицинской документации, у 58,5% исследуемых отмечены сопутствующие

заболевания, преимущественно патология сердечно-сосудистой системы (71,5% больных). В общей сложности 49,7% всех пациентов получали сопутствующее лечение.

Согласно анализу структуры предшествующего лечения, 43,2% (n=824) пациентов ранее получали гормональную терапию по поводу данного заболевания (см. табл. 1). Не было выявлено клинически значимых различий в структуре коморбидной патологии, стадии или степени злокачественности опухоли между ранее не лечеными пациентами, больными, получавшими до момента включения в исследование лейпрорелина ацетат, и теми, кто получал другие препараты агонистов ЛГРГ.

Показания к назначению депо-форм лейпрорелина ацетата

Основным показанием к назначению терапии лейпрорелина ацетатом было наличие у пациента местно распространенного РПЖ (42,1%). Другими причинами были следующие: отсутствие показаний к проведению радикальной простатэктомии, лучевой терапии или отказ пациента от других методов лечения (28,2%); увеличение уровня ПСА после проведения радикальной простатэктомии (13,5%) или лучевой терапии (8,1%); наличие отдаленных метастазов (12,9%) или метастазирование в лимфоузлы (5,6%) (неполнота записей о стадии и локализации опухоли в различные временные точки объясняет разницу в количестве пациентов, получавших лечение по поводу отдаленных метастазов и метастазов в регионарные лимфатические узлы).

У 58,4% пациентов лейпрорелина ацетат назначали в качестве монотерапии, при этом 34,3% больных получали данный препарат в сочетании с антиандрогенами (бикалутамид – 14,7%, флутамид – 12,2%; ципротерона ацетат – 4,7%), золедроновой кислотой (8%) или химиотерапевтическими средствами (эстрамустин – 0,7%, доцетаксел – 0,4%). У 7,3% пациентов данные о наличии сочетанной терапии отсутствовали.

В целом 6,8% (n=129) пациентов не закончили 12-месячный курс лечения. Из них 28 больных умерли, 22 были из-под наблюдения, у 15 был отмечен несущественный терапевтический эффект и 4 прекратили лечение по причине нежелательных явлений.

Эффективность

Полная информация касательно уровня ПСА была доступна для 1698 пациентов. В табл. 2 представлены средние значения и медиана концентрации ПСА до начала терапии и на протяжении 12 мес при приеме 3- и 6-месячных депо-форм лейпрорелина ацетата. Несовпадение между показателями среднего значения и медианы свидетельствует о значительной вариабельности данных. При этом более точным является значение медианы, на основании которого и был проведен последующий анализ.

Через 12 мес лечения лейпрорелина ацетатом медиана уровня ПСА снизилась

Продолжение на стр. 6.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Показатель	Значение
Возраст (лет), медиана (диапазон)	75,0 (70,0-79,0)
Время с момента установления диагноза (мес), медиана (диапазон)	11,2 (0,8-44,4)
Биопсия	
Количество точек, медиана (диапазон)	8,0 (6,0-0,0)
Количество положительных точек, медиана (диапазон)	4,0 (3,0-6,0)
Показатель по шкале Глисона, медиана (диапазон)	3,0 (3,0-4,0)
Сумма баллов по шкале Глисона, медиана (диапазон)	7,0 (6,0-8,0)
Предшествующее лечение, n (%):	
Не проводилось	697 (36,6)
Радикальная простатэктомия	351 (18,4)
Лучевая терапия	223 (11,7)
Другая гормональная терапия	688 (36,1)
Данные отсутствуют	176 (9,2)
Предшествующая гормональная терапия, n (%):	
Не проводилась	1051 (55,1)
Проводилась с назначением:	
Лейпрорелина ацетат (Элигард, «Астеллас»)	824 (43,2)
Лейпрорелина ацетат (тренантон)	253 (30,7)
Лейпрорелина ацетат (энантон)	215 (26,1)
Лейпрорелина ацетат (энантон)	25 (3,0)
Гозерелина ацетат (золадекс)	157 (19,1)
Бусерелина ацетат (профакт)	144 (17,5)
Другие препараты	32 (3,9)
Данные отсутствуют	15 (1,8)

Эффективность и переносимость лейпрорелина ацетата (Элигард) в повседневной клинической практике в Германии

Обобщенные данные двух проспективных неинтервенционных исследований 3- и 6-месячной депо-формы препарата у пациентов с распространенным раком предстательной железы

Продолжение. Начало на стр. 5.

на 96%: с 12,0 до 0,5 нг/мл (см. табл. 2). Результаты были сопоставимы у пациентов, получавших 3- и 6-месячные депо-формы препарата. Показательным является тот факт, что терапия лейпрорелина ацетатом сопровождалась снижением концентрации ПСА на 96% в сравнении с исходным значением как у ранее не получавших АДТ пациентов, так и у тех, кому агонисты ЛГРГ ранее назначались (рис.).

Безопасность и переносимость

В общей сложности у 8,8% (n=167) пациентов наблюдались нежелательные явления. Незначительные побочные реакции отметили 5,7% (n=109) участников исследования, среди которых наиболее часто встречались болезненность в месте инъекции (2,3%) и приливы (1,6%). В 1,3% случаев побочные эффекты были оценены клиницистами как определено, вероятно или возможно связанные с приемом препарата. Серьезные нежелательные явления имели место у 3,0% (n=58) пациентов, включая 14 случаев смерти: вследствие полиорганной недостаточности (n=1); РПЖ, почечно-печеночной недостаточности и азотемии (n=1); РПЖ (n=5); анемии на фоне опухолевого процесса (n=1); из-за прогрессирования новообразования и легочной эмболии (n=1); карциномы поджелудочной железы (n=1); развития сердечной недостаточности

(n=1); цереброваскулярной катастрофы (n=2); неустановленной причины (n=1). Неблагоприятные явления со стороны сердечно-сосудистой системы включали цереброваскулярные события (n=6), сердечную недостаточность (n=5), коллапс (n=4), а также по одному случаю развития инсульта, ИБС, инфаркта миокарда и легочной эмболии. Другие серьезные неблагоприятные явления, выявленные более чем у одного участника, включали необходимость проведения радикальной простатэктомии или другого хирургического вмешательства, метастазирование РПЖ, приливы, опухолевую прогрессию. Лишь у одного пациента было зарегистрировано серьезное побочное явление с возможной причинной взаимосвязью с проводимой терапией (повышение уровня ПСА и метастазы в кости). Из общего количества участников исследования только 4 пациента преждевременно прекратили лечение из-за побочных явлений (сильные приливы, общая слабость, усталость, потливость и отечность в месте инъекции).

Мнение исследователей

Урологи отметили, что длительный интервал между инъекциями был основной причиной выбора назначения депо-формы лейпрорелина ацетата (77,8% случаев). Для пациентов преимуществами данной формы препарата были небольшой объем вводимой жидкости и короткая игла предварительно заполненного шприца (28,8 и 25,6%

соответственно). Согласно обобщенному анализу, 67,8% врачей отметили наличие предварительно заполненного шприца депо-формы лейпрорелина ацетата очень удобным/удобным. По мнению 91% урологов, локальная переносимость препарата была оценена как хорошая или отличная.

Обсуждение

В данном исследовании представлены результаты самого крупномасштабного на сегодняшний день анализа эффективности и безопасности применения депо-форм лейпрорелина ацетата (препарат Элигард) у пациентов с распространенным РПЖ в реальной клинической практике. В анализ вошли обобщенные данные двух неинтервенционных исследований с общим количеством участников 1906 пациентов, получавших лечение по поводу РПЖ в условиях обычной клинической практики. С момента появления депо-форм лейпрорелина ацетата были опубликованы результаты трех неинтервенционных исследований по оценке эффективности, переносимости и/или влияния на качество жизни агонистов ЛГРГ в условиях повседневной клинической практики: французское исследование ELIRE (3- и 6-месячные депо-формы препарата) [11], бельгийское MANTA (1- и 3-месячные депо-формы) [12] и немецкое наблюдательное исследование (6-месячная депо-форма) [10].

Результаты данного обобщенного анализа двух исследований (3- и 6-месячные депо-формы лейпрорелина ацетата) продемонстрировали значительное снижение (96%) медианных уровней ПСА через 12 мес после начала лечения. Клинические испытания, в которых были показаны эффективность и переносимость исследуемых форм препарата, отличались гомогенностью участвующих в них пациентов, поскольку были ограничены строгими критериями включения и исключения. Однако исследования, оценивающие эффективность и переносимость препарата в условиях обычной клинической практики, такие как это, включают гораздо более широкий контингент пациентов.

По сравнению с участниками пилотных клинических испытаний лейпрорелина ацетата популяция пациентов в данном неинтервенционном исследовании была более гетерогенной, с различными стадиями опухолевого процесса, степенью злокачественности, показаниями к андрогенной депривации и сопутствующими заболеваниями на момент начала исследования. Многие из этих пациентов были бы исключены из интервенционных клинических испытаний. Это подтверждается, например, величиной диапазона исходного уровня ПСА в данном исследовании (0,02-17,300 нг/мл) по сравнению с таковым в пилотных испытаниях (3-месячная депо-форма препарата — 0,2-5,270 нг/мл; 6-месячная — 0,19-2,284 нг/мл) [7, 8]. Более того, в отличие от клинических испытаний, значительная часть пациентов получали лейпрорелина ацетат в сочетании с антиандрогенами, бисфосфонатами или химиотерапевтическими препаратами. Кроме того, не было никаких ограничений в отношении временного интервала между предшествующей гормональной терапией и началом применения депо-форм лейпрорелина ацетата, в то время как в клинических испытаниях был необходим как минимум 3-месячный

промежуток [7, 8]. Таким образом, пациенты, получавшие ранее/принимавшие препараты АДТ на момент начала исследования, также были включены в исследование. Более низкие исходные уровни ПСА у пациентов, ранее получавших препараты с целью медикаментозной кастрации, в сравнении с теми, кто не принимал таковые (см. рис.), свидетельствуют о том, что интервал между предшествующей АДТ и инициацией лечения депо-формой лейпрорелина ацетата был относительно коротким.

Как отмечалось выше, существуют расхождения между средними и медианными значениями показателя ПСА в данном исследовании, что указывает на его большую вариабельность. Поэтому более показательными являются значения медианы, а не среднего уровня ПСА.

Поскольку в опубликованных результатах исследований 3- и 6-месячных депо-форм лейпрорелина ацетата [7, 8] представлены только средние значения концентрации ПСА (без медианных), то это не позволяет напрямую сравнить их с выводами данного исследования. Однако в нем было продемонстрировано выраженное снижение уровня ПСА на фоне лечения лейпрорелина ацетатом у подавляющего большинства гетерогенной популяции пациентов с РПЖ в условиях рутинной клинической практики, независимо от предшествующего лечения агонистом ЛГРГ.

Неблагоприятные явления в данном исследовании отмечались реже, чем в клинических испытаниях [7, 8], в основном за счет меньшего количества жалоб на приливы или реакции в месте инъекций. Возможные причины, объясняющие эти несоответствия, могут быть следующими:

- сочетание АДТ с приемом антиандрогенов (примерно у трети пациентов), которые могут уменьшать частоту приливов [5, 6];
- использование другого препарата для гормональной терапии в одной из подгрупп пациентов на момент начала лечения депо-формой лейпрорелина ацетата;
- меньшее количество нежелательных явлений, о которых сообщали лечащие врачи (в повседневной клинической практике они могут рассматривать такие жалобы как «нормальные» реакции после инъекции агонистов ЛГРГ). Последнее согласуется с результатами данного исследования, в котором урологи оценили локальную переносимость депо-форм лейпрорелина ацетата как хорошую или отличную у более чем 90% пациентов.

Данные двух неинтервенционных исследований, используемых для обобщенного анализа, отличаются от таковых, полученных в более строгих рандомизированных контролируемых испытаниях. Однако практический опыт применения депо-форм лейпрорелина ацетата (по результатам обобщенного анализа) может лучше отражать реальную ситуацию касательно применения депо-форм исследуемого препарата в повседневной клинической практике.

Выводы

Результаты представленного исследования свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости 3- и 6-месячных депо-форм лейпрорелина ацетата в широкой популяции пациентов (как получавших, так и не получавших ранее агонисты ЛГРГ) в условиях повседневной клинической практики.

Список литературы находится в редакции.

Реферативный перевод с англ.

Марии Арефьевой

Carsten-Henning Ohlmann, Marco Gross-Langenhoff. Efficacy and Tolerability of Leuporelin Acetate (Eligard®) in Daily Practice in Germany: Pooled Data from 2 Prospective, Non-Interventional Studies with 3- or 6-Month Depot Formulations in Patients with Advanced Prostate Cancer. Urol Int; DOI: 10.1159/000479187.

Показатель ПСА	Исследование 3-месячной депо-формы лейпрорелина ацетата (n=553)	Исследование 6-месячной депо-формы лейпрорелина ацетата (n=1134)	Обобщенный анализ этих исследований (n=1698)
Исходный уровень: Среднее M±σ, нг/мл Медиана (диапазон)	76,27±418,04 13,8 (6-38,3)	81,3±636,78 11,5 (4,8-27,3)	79,76±572,66 12,0 (5,3-31,0)
Через 6 мес лечения: Среднее M±σ, нг/мл Медиана (диапазон)	6,84±52,08 0,6 (0,1-2,2)	8,34±51,03 0,7 (0,1-2,4)	8,16±53,16 0,6 (0,1-2,4)
Через 12 мес лечения: Среднее M±σ, нг/мл Медиана (диапазон)	17,4±183,91 0,5 (0,1-2)	15,06±106,94 0,5 (0,1-1,9)	15,92±136,69 0,5 (0,1-1,9)

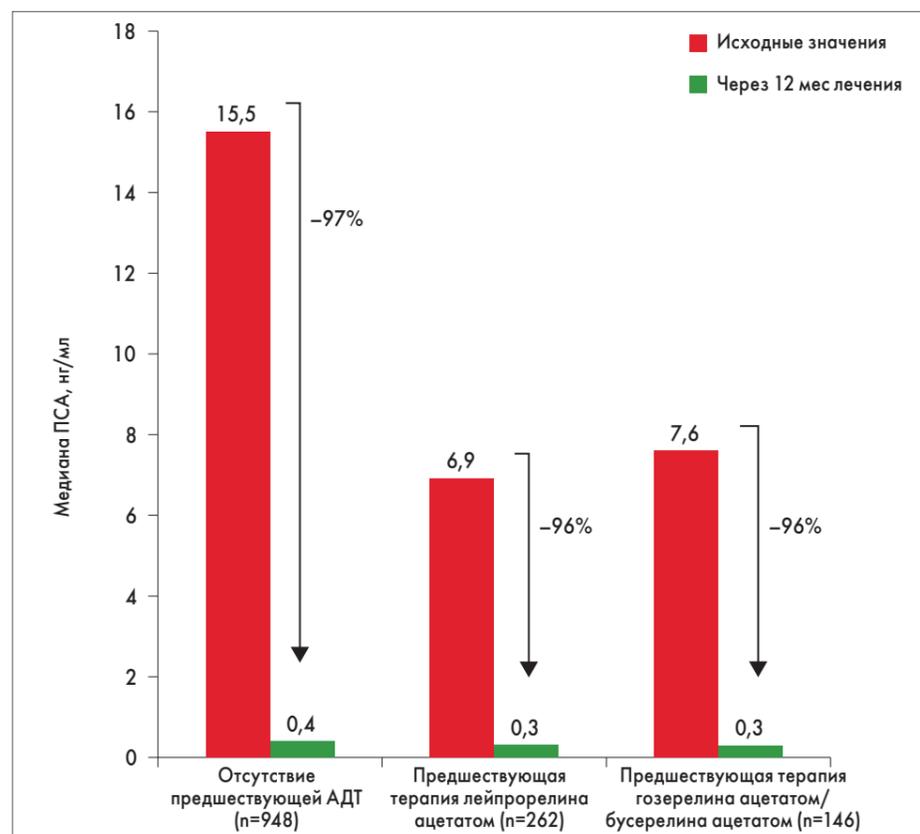


Рис. Степень снижения уровня ПСА в зависимости от наличия/отсутствия предшествующей АДТ

ЗМІСТ

УРОЛОГІЯ

Современные методы лечения

доброкачественной гиперплазии

предстательной железы: мифы и реальность

Ю.Н. Гурженко 8-9

Сучасні принципи класифікації, діагностики та лікування

доброякісної гіперплазії передміхурової залози

С.П. Пасечніков 16-17

Результати промежнинної пластики стриктур та облітерацій

заднього відділу уретри після перелому кісток таза

В.І. Горвий, О.М. Капшук, О.Л. Кобзін та ін. 35

НЕФРОЛОГІЯ

Регуляция фосфорно-кальциевого обмена

и методы коррекции гиперфосфатемии

у больных хронической болезнью почек

И.И. Топчий 10-12

Анемия при хронической болезни почек.

Клиническое практическое руководство 28

Анемия у пациентов с хроническим заболеванием почек:

эффективность и безопасность внутривенных препаратов

сахарозного комплекса гидроксида железа 29

ОНКОУРОЛОГІЯ

Эффективность пазопаниба в терапии первой линии

метастатического почечно-клеточного рака 3, 15

Эффективность и переносимость лейпрорелина ацетата (Элигард)

в повседневной клинической практике в Германии

Carsten-Henning Ohlmann, Marco Gross-Langenhoff 5-6

Сучасні стандарти лікування

раку передміхурової залози 20-21

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Резолюція I Міжнародного конгресу

«Рациональное использование антибиотиков.

Antibiotic resistance STOP!» 13

Урогенитальные инфекции:

междисциплинарный подход 22-25

Исследование эффективности комплексной терапии

с использованием левофлоксацина у больных

урогенитальным хламидиозом, микоплазмозом

и уреоплазмозом

Ю.Н. Гурженко, В.В. Спиридоненко 30-32

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України**І.В. Багдасарова**, д. мед. н., професор, 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, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України**С.О. Возіанов**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри урології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, директор ДУ «Інститут урології НАМН України»**Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України**С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»**Ф.С. Глумчер**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України**І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України**Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України**В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, 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, директор ДУ «Інститут нефрології НАМН України», головний нефролог МОЗ України**В.Г. Майданник**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України**Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України**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, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України**С.П. Пасечніков**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри урології НМУ ім. О.О. Богомольця, завідувач відділу запальних захворювань ДУ «Інститут урології НАМН України»**Е.О. Стаховський**, д. мед. н., професор, завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології ДУ «Національний інститут раку» МОЗ України, головний уролог МОЗ України**І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»**М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»**П.Д. Фомін**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України**В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»**В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

ЗАСНОВНИК – ІВАНЧЕНКО ІГОР ДМИТРОВИЧ

ВИДАВНИЦТВО ТОВ «ТЕМАТИЧНИЙ ПРОЕКТ «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ 21 СТОРІЧЧЯ»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**Свідоцтво КВ № 21156-10956Р від 16.12.2014 р.
Передплатний індекс: 86683Редакція має право публікувати матеріали,
не поділяючи точки зору авторів.**Адреса для листів:**
вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.comЗа достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та
інших відомостей відповідають автори.Відповідальність за зміст рекламних матеріалів
несе рекламодавець.

Редакція (044) 521-86-97

Відділ маркетингу (044) 521-86-91 (92, 93)

Відділ передплати та розповсюдження (044) 364-40-28

Підписано до друку грудень 2018 р.

Газету віддруковано у ДП «Преса України»,
м. Київ, просп. Перемоги, 50

Замовлення № Наклад 15 000 прим.

Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції.
Рукописи не повертаються і не рецензуються.Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер
«Урологія, нефрологія, андрологія» є спеціалізованим
виданням для медичних установ та лікарів.

Современные методы лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы: мифы и реальность

Под таким названием в рамках XIII межрегиональной научно-практической конференции «Общая практика – семейная медицина: организация, современные стандарты диагностики, лечения и профилактики» прозвучал доклад главного научного сотрудника Института сексологии и андрологии, доктора медицинских наук, профессора Юрия Николаевича Гурженко.



Свой доклад профессор Ю.Н. Гурженко начал с замечания о том, что у современных мужчин, наряду с семейными, социальными и финансовыми, существуют следующие проблемы андрологического характера:

- нарушение полового влечения;
- нарушение эрекции;
- нарушение качества оргазма;
- преждевременная эякуляция;
- наличие воспалительных заболеваний органов малого таза;
- бесплодие;
- доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ).

ДГПЖ – полиэтиологическое заболевание, которое возникает вследствие разрастания периуретральной железистой зоны предстательной железы, что приводит к обструкции нижних мочевыводящих путей. Вероятность развития ДГПЖ повышается с возрастом у всех мужчин.

Следует отметить, что средняя продолжительность жизни в Украине значительно меньше, чем в экономически развитых странах. Для сравнения: у украинских мужчин этот показатель составляет в среднем 59,4 года, тогда как в странах с высоким и средним уровнем жизни – 82,2 года.

При этом отмечается тенденция к омоложению заболеваний. Так, в возрастной категории 40-60 лет частота распространенности ДГПЖ среди мужского населения составляет 50%. В возрасте 60-80 лет она отмечена у 75% мужчин, а после 80 лет – у 90%. При этом только 10% пациентов регулярно обращаются к врачу.

Повышение вероятности развития ДГПЖ с возрастом связано с естественными изменениями и увеличением предстательной железы. Кроме того, развитию патологических изменений способствует наличие следующих факторов риска ДГПЖ: возраст, изменение уровня половых гормонов, курение, цирроз печени и алкоголизация, генетические факторы. В 2013 г. на конгрессе Европейской ассоциации урологов (EAU) в Милане были озвучены такие важные факторы риска

ДГПЖ, как избыточная масса тела, инсулинорезистентность, наличие метаболического синдрома. При этом было отмечено, что избыточный вес ассоциируется с большим количеством неудачных оперативных вмешательств (Wilder et al.). У таких пациентов с доминирующей в симптоматике ноктурией значительно меньше шансов улучшить данный показатель при медикаментозной либо оперативной помощи (Sakir et al.).

Клиника ДГПЖ достаточно проста и включает следующие четыре симптомо-комплекса:

- обструктивные, или симптомы опорожнения (ослабление струи мочи, затрудненное начало мочеиспускания, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, прерывистое мочеиспускание, выделение мочи по каплям в конце мочеиспускания, парадоксальная ишурия);
- накопления (ирритативные): учащенное дневное и ночное мочеиспускание, императивные позывы, мочеиспускание маленькими порциями, недержание мочи;
- постмиктурические: ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, подтекание мочи после мочеиспускания;
- вторичные изменения в детрузоре, развитие которых значительно ухудшает прогноз лечения.

Вышеперечисленные нарушения мочеиспускания объединены одним термином – симптомы нижних мочевых путей (СНМП).

Клиническая классификация ДГПЖ была предложена французским ученым Феликсом Гуйоном еще в 19-м веке. В соответствии с ней различают следующие стадии ДГПЖ.

I стадия – расстройства мочеиспускания при полном опорожнении мочевого пузыря (отсутствии остаточной мочи). В этой стадии возможно назначение фитопрепаратов в качестве монотерапии с высокой эффективностью.

II стадия – значительное нарушение функции мочевого пузыря, появление остаточной мочи. При этом показана комбинированная терапия: фитопрепараты + α_1 -адреноблокаторы/ингибиторы 5 α -редуктазы.

III стадия – полная декомпенсация мочевого пузыря, парадоксальная ишурия.

Показана послеоперационная комбинированная терапия.

Касательно **необходимого объема обследований пациента с подозрением на ДГПЖ**, их можно разделить на следующие группы.

Рекомендованные: включают сбор анамнеза, определение суммарного балла по Международной шкале оценки простатических симптомов (IPSS), физикальное обследование, уровень простат-специфического антигена (ПСА), креатинина в крови, анализ мочи, УЗИ + ОМ, урофлоуметрию.

Факультативные: уродинамические исследования, эндоскопические методы, радиологическая диагностика, ведение дневника мочеиспусканий.

Нерекомендованные: экскреторная урография, ретроградная цистография, КТ, МРТ.

Цели лечения пациента с ДГПЖ:

- улучшение качества жизни больного;
- клиническое выздоровление;
- быстрое устранение клинических симптомов;
- профилактика рецидивов;
- предупреждение и лечение осложнений.

Докладчик отметил, что начинать лечение симптомов ДГПЖ нужно на I стадии. В первую очередь следует рекомендовать ведение здорового образа жизни, а именно соблюдение режима труда и отдыха, уменьшение психоэмоциональных нагрузок, полноценный сон, отказ от вредных привычек, регулярную половую жизнь.

Далее были перечислены **показания к консервативной терапии ДГПЖ:**

- суммарная оценка по шкале IPSS в пределах от 8 до 19 баллов;
- индекс качества жизни (QOL) не менее 3 баллов;
- максимальная скорость потока мочи (Q_{max}) не более 15 и не менее 5 мл/с;
- объем мочеиспусканий не менее 100 мл;
- объем остаточной мочи не более 150 мл;
- наличие противопоказаний к оперативному лечению;
- социальные причины.

Современная медикаментозная терапия ДГПЖ включает следующие группы препаратов:

- фитопрепараты;

- α -адреноблокаторы;
- ингибиторы 5 α -редуктазы;
- гормоны;
- прочие (аминокислотные комплексы и экстракты органов животных);
- комбинированная медикаментозная терапия.

Применение растительных препаратов при ДГПЖ/СНМП прописано в рекомендациях EAU 2018 г. При применении на ранних стадиях заболевания эффективность некоторых стандартизированных растительных препаратов достигает 90-95%.

Профессор Ю.Н. Гурженко отметил, что из всех растительных препаратов наибольшей эффективностью, доказанной мультицентровыми исследованиями, проведенными в Германии, Франции и Голландии, обладает экстракт пальмы Сабаля (Serenoa repens). Из плодов этого растения, выращенных, собранных и обработанных согласно уникальной стандартизированной технологии, получают густой спиртовой экстракт, который входит в состав лекарственного препарата Простамол® Уно (производство компании «Берлин-Хеми»). Препарат оказывает комплексное воздействие:

- обладает спазмолитической активностью, обусловленной блокадой α -адренорецепторов;
- уменьшает воспалительную реакцию и отек ткани простаты за счет торможения синтеза простагландинов и лейкотриенов путем ингибирования циклооксигеназы и 5-липоксигеназы;
- способствует усилению секреторной активности эпителиальной железы.

Данные особенности комплексного действия препарата Простамол® Уно обусловили дополнительное показание к его применению – хронический простатит. Противовоспалительные и противоотечные свойства препарата крайне важны, поскольку гиперплазия предстательной железы часто сопровождается воспалительными реакциями. Кроме того, Простамол® Уно ингибирует оба изофермента 5 α -редуктазы, блокирует эстрогеновый каскад, подавляет обмен белков в предстательной железе, что приводит к антипролиферативному действию (рис. 1, 2).

Наряду с этим Простамол® Уно обладает собственным α -адреноблокирующим эффектом и прямым расслабляющим действием в отношении гладкомышечной ткани, положительно влияет на либидо и потенцию.

Таким образом, действие препарата Простамол® Уно проявляется уменьшением или устранением функциональных расстройств мочеиспускания (никтурии, поллакиурии) и торможением роста тканей простаты, что препятствует дальнейшему прогрессированию заболевания. Еще одним преимуществом препарата является его мягкое действие без побочных эффектов, в том числе отсутствие неблагоприятного воздействия на сексуальную функцию. Именно поэтому его можно принимать длительное время, как постоянно, так и курсами. Это очень удобно для пациентов, так как рекомендованная доза составляет одну капсулу в сутки.

Согласно результатам крупного метаанализа 17 исследований с участием 4280 пациентов, на фоне приема препарата, содержащего Serenoa repens,

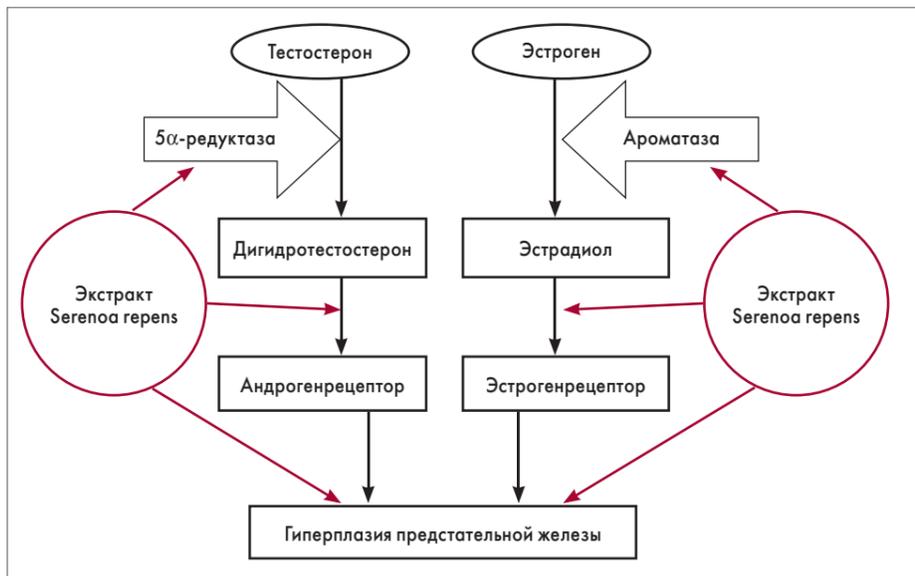


Рис. 1. Механизм действия препарата Простамол® Уно

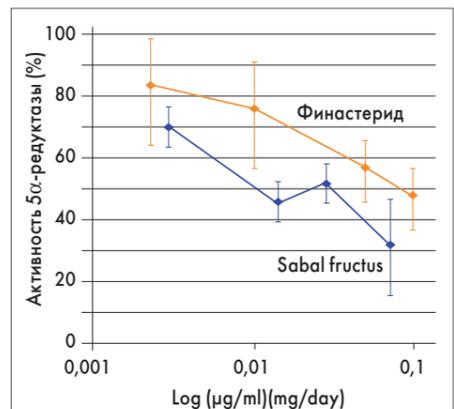


Рис. 2. Ингибирование 5 α -редуктазы в условиях эксперимента: фитопрепарат на основе экстракта Serenoa repens и финастерид (Delos et al., 1994)

показатель Q_{max} достоверно увеличился в среднем на 2,22 мл/мин, а средний балл выраженности СНМП, согласно шкале IPSS, значительно уменьшился – с 4,78 до 4,54 балла (Boyle P. et al., 2004). При этом исследователи отметили, что большая выраженность положительного эффекта наблюдалась при приеме препарата в течение 6 и более месяцев.

С учетом доказанного комплексного влияния препарата на многие звенья патогенеза ДГПЖ, а также хронического простатита, на базе ГУ «Институт урологии НАМН Украины» было проведено открытое клиническое исследование применения препарата Простамол® Уно у данной категории пациентов. В исследовании приняли участие 83 мужчины в возрасте от 27 до 73 лет. В первую группу вошли 39 пациентов с диагнозом ДГПЖ I стадии,

во вторую – 48 больных хроническим абактериальным простатитом, осложненным наличием дизурических явлений. Продолжительность заболевания составляла до 15 лет. Длительность курса приема препарата Простамол® Уно (1 капсула в сутки) составила 1 месяц.

Как показали проведенные исследования, на фоне приема исследуемого препарата выраженность СНМП значительно уменьшилась. Так, средний балл по шкале IPSS в первой группе снизился с 18,3 до 3,0, а во второй – с 17,5 до 4,1 балла (рис. 3).

В обеих группах значительно уменьшилось количество ночных мочеиспусканий. Положительная динамика также отмечена в уменьшении объема простаты и количества остаточной мочи как у пациентов с ДГПЖ, так и с хроническим простатитом. В финале

исследования, согласно оценкам пациентов, эффективность лечения препаратом Простамол® Уно составила 89,7%, а по оценкам врачей – 87,3%.

Таким образом, в качестве монотерапии Простамол® Уно высокоэффективен у пациентов с начальной стадией гиперплазии предстательной железы. При II стадии ДГПЖ препарат можно принимать в комплексе с α -адреноблокаторами или ингибиторами 5 α -редуктазы – в зависимости от преобладания ирритативных или obstructивных симптомов.

Простамол® Уно показан к назначению у пациентов следующих клинических групп.

1. При I стадии (компенсации) ДГПЖ, характеризующейся незначительными нарушениями мочеиспускания, препарат Простамол® Уно применяют в качестве монотерапии.

2. При II стадии (субкомпенсации: при снижении функции мочевого пузыря, появлении остаточной мочи, частом возникновении осложнений) препарат Простамол® Уно назначают в комплексном лечении с блокаторами α -адренорецепторов.

3. При лечении СНМП у пациентов с хроническим простатитом.

В конце своего доклада профессор Ю.Н. Гурженко остановился на таком важном аспекте, как проблема эффективности и безопасности назначаемой терапии с использованием препаратов на основе Serenoa repens. На сегодняшний день сложилась ситуация с достаточно массовой рекламой пищевых добавок и генерических препаратов, содержащих экстракт пальмы Сабаль.

Кроме того, активно промотируются препараты животного происхождения, запрещенные в странах Европы. Как подчеркивается в рекомендациях EAU 2018 г., биологические и клинические эффекты экстрактов даже одних и тех же растений разных производителей значительно отличаются, поэтому эффективность препарата одного бренда не может экстраполироваться на другие препараты. И, таким образом, результаты исследований препарата Простамол® Уно не распространяются на другие препараты Serenoa repens, которые представлены в Украине другими производителями.

Подводя итог, докладчик подчеркнул, что сегодня многочисленными европейскими исследованиями убедительно доказана эффективность применения препарата Простамол® Уно – стандартизированного экстракта Serenoa repens фармацевтической компании «Берлин-Хеми».

Своевременное назначение препарата Простамол® Уно пациентам с начальными проявлениями ДГПЖ, а также в составе комплексной терапии на II стадии этого заболевания позволяет эффективно уменьшить клиническую симптоматику и значительно улучшить качество жизни. Также доказана эффективность применения препарата у пациентов с СНМП на фоне хронического простатита. Особым преимуществом препарата является его мягкое действие без побочных эффектов, в том числе отсутствие неблагоприятного воздействия на сексуальную функцию.

Подготовила **Мария Арефьева**

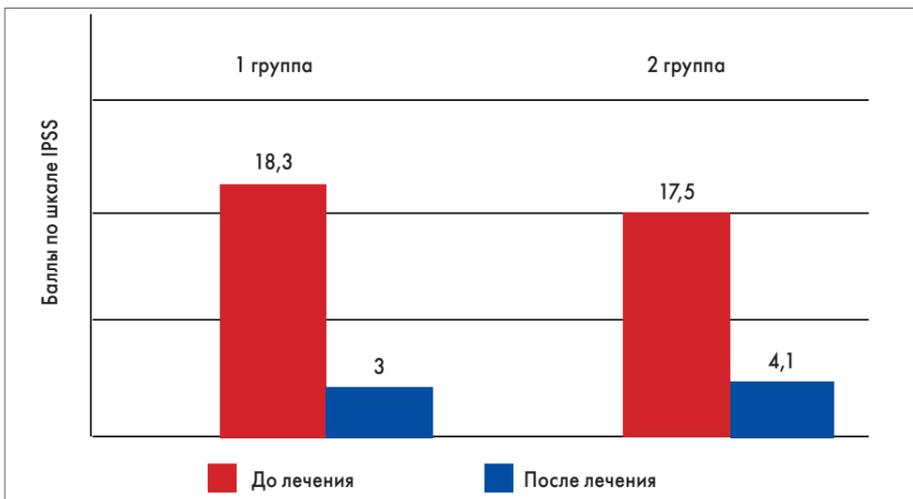


Рис. 3. Динаміка змінення розстройств мочеиспускания (по шкале IPSS) на фоне приема препарата Простамол® Уно

ПЕРЕДПЛАТА НА 2019 РІК!

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА
Шановні читачі!

Передплатити наші видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку.
- При оплаті в призначенні платежу вказати обрані видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28, (29)**; поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2, електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці. Передплатний індекс – **35272**

Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:

- на 3 місяці – 375 грн;
- на 6 місяців – 750 грн;
- на 12 місяців – 1500 грн.

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
e-mail: **podpiska@health-ua.com**
ЄДРПОУ 38419790, р/р 26000628915800
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство,

гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс – **89326**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 340 грн,

на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія,

ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – **37639**

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 510 грн,

на півріччя – 255 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія,

гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – **37635**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 340 грн

на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія,

психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – **37633**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 340 грн,

на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія,

тиреїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – **37632**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 340 грн

на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пульмонологія,

алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – **37631**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 340 грн,

на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія,

гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – **37634**

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 425 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія,

травматологія»

Передплатний індекс – **49561**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 340 грн,

на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – **37638**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 340 грн

на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія,

нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – **86683**

Періодичність виходу – 3 рази на рік

Вартість передплати на рік – 255 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.

Тел./факс відділу передплати **+380(44) 364-40-28(29)**; e-mail: **podpiska@health-ua.com**

ЄДРПОУ 38419785, р/р 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005



www.health-ua.com

НАША АДРЕСА: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2
Відділ передплати: **+380 (44) 364-40-28**, e-mail: **podpiska@health-ua.com**, **www.health-ua.com**

Регуляция фосфорно-кальциевого обмена и методы коррекции гиперфосфатемии у больных хронической болезнью почек



И.И. Топчий

У пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) отмечается высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), отражающая в определенной мере наличие традиционных факторов риска. Отличительный признак течения ССЗ при ХБП – особенности атеросклеротических изменений с увеличением воспалительных медиаторов и наличием кальциноза сосудов. Сосудистый кальциноз (СК) – одна из основных причин смерти при ХБП. Кроме традиционных факторов риска, несколько новых, таких как нарушения минерального обмена, избыток фибробластов-23 (FGF23) и недостаток белка Klotho, обуславливают иницирование и прогрессирование СК при ХБП.

В последние годы при изучении факторов риска сердечно-сосудистых событий (КВС) большое внимание уделяется нарушениям фосфорно-кальциевого обмена, однако терапевтические вмешательства, которые минимизируют развитие КВС у больных с ХБП, в основном ограничивались статинами, что определялось дизайном многоцентровых клинических испытаний. Данные доказательной медицины относительно других доступных терапевтических мер практически отсутствуют в связи с исключением пациентов с ХБП из многоцентровых исследований, посвященных изучению ССЗ. Изучение влияния фосфатбиндеров на развитие КВС у больных ХБП не показало значительных результатов, и в настоящее время внимание разработчиков лекарственных средств направлено на синтез препаратов, оказывающих влияние на котранспортеры фосфора в кишечнике и почке. Многоцентровые исследования на эту тему еще не закончены, а вместе с тем в арсенале украинских врачей имеются препараты, уже зарекомендовавшие себя при коррекции определенных факторов риска КВС. К ним относится никотиновая кислота, которая в организме человека превращается в никотинамид. В обзоре представлены некоторые результаты нашего пилотного исследования по изучению влияния никотиновой кислоты на фосфорно-кальциевый обмен у больных диабетической нефропатией.

Количество больных ХБП во всем мире уже приближается к 500 млн, а основной причиной его терминальной стадии в большинстве развитых стран в настоящее время является сахарный диабет (СД). Распространенность последнего в мире достигла эпидемических размеров; к 2040 году предполагается увеличение количества таких больных до 642 млн [46]. Согласно данным Американской диабетической ассоциации, у 40% больных СД развивается диабетическая нефропатия [7], которая у многих из них будет прогрессировать до терминальной стадии ХБП [43]. Однако известно, что пациенты с ХБП чаще умирают от сердечно-сосудистых причин, чем от почечной недостаточности [44] – у таких пациентов почти в 20 раз выше риск КВС по сравнению с теми, у кого расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составляет 60 мл/мин на 1,73 м². Кроме того, для пациентов с ХБП, еще не требующих почечной заместительной терапии, уровень развивающихся КВС намного выше, чем у лиц, достигавших терминальной стадии почечной недостаточности и требующих почечной заместительной терапии. При этом общепринятые факторы сердечно-сосудистого риска не объясняют высокий уровень смертности от КВС при таком сочетании [1].

Патогенез васкулопатии при ХБП

СК при ХБП в основном представлен медиальным атеросклерозом, известным как склероз Менкеберга (Monckeberg's arteriosclerosis), при котором аморфный минерал формируется в медиальном слое сосудов [40]. Полагают, что ускоренное развитие поврежденной сосудистой стенки у больных ХБП связано с несколькими механизмами, которые приводят к развитию у них КВС. Одними из чрезвычайно важных составляющих патогенеза осложнений болезней почек являются нарушения минерального обмена [15]. После того как было установлено, что минеральные и скелетные нарушения, сопутствующие почечной недостаточности, являются важными компонентами ССЗ и высокой летальности у больных ХБП, в 2006 г. был принят термин Chronic kidney disease mineral and bone disorder (CKD-MBD-синдром) – синдром минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек [48]. Этот синдром предполагает наличие:

- биохимических изменений минерального обмена;
- нарушения ремоделирования костей;
- внескелетного кальциноза.

Нарушения развиваются при снижении клубочковой фильтрации более чем на 40%. При определении концепции синдрома CKD-MBD, связанной с изучением сердечно-сосудистых факторов риска, учитывают три новых признака [28]:

- изменение содержания фосфора;
- отклонения в содержании фактора роста FGF23 и белка α -Klotho (Klotho);
- наличие СК.

Регуляция обмена фосфора у здоровых лиц

Фосфор в форме неорганического фосфата является макроэлементом, существенным для множества клеточных функций, включая структуру, энергетическую продуктивность, метаболические проводящие пути и сигнальную систему. Комплексная система, включающая диету, полиорганный перекрестный связ, гормоны и другие факторы, координирует регуляцию фосфатов и удерживает серологические уровни в пределах нормального диапазона: 2,48-4,65 мг/дл для взрослых. У человека 85% всех фосфатов находится в костях и зубах, 10-15% – в мягких тканях и <1% – во внеклеточных жидкостях. Поддержание нормального серологического уровня фосфатов зависит от абсорбции в кишке, реабсорбции и экскреции почками, а также от потоков между внеклеточными и скелетными пулами (рис. 1).

Главными регуляторами обмена фосфатов являются три гормона [11]:

- паратиреоидный (parathyroid hormone, PTH);
- кальцитриол;
- FGF23 – мощный фосфатурический гликопротеин, секретируемый

остеобластами и остеоцитами, который связывается с рецептором фактора роста фибробластов-1 (fibroblast growth factor receptor 1, FGFR1) в присутствии его ко-рецептора Klotho.

Поддержание нормальных серологических уровней фосфатов зависит от абсорбции диетического фосфата в кишке, повторной абсорбции и экскреции фосфата в почках, а также потока фосфатов между внеклеточными и скелетными пулами. Традиционная «западная диета» обеспечивает приблизительно 20 мг/кг/сут фосфата, из которого приблизительно 13 мг/кг/сут поглощаются в проксимальной кишке (главным образом в тощей кишке) и приблизительно 7 мг/кг/сут выводятся с калом. В кишечнике диетический фосфат поглощается путем пассивной парацеллюлярной диффузии (управляемой высокой внутриполостной концентрацией фосфатов) и активным переносом фосфата с помощью котранспортера Npt2b на внутриполостной стороне энтероцитов (регулируемым диетическим фосфатом, кальцитриолом и FGF23). Поглощенный фосфат поступает во внеклеточную жидкость и доставляется как в скелетный пул, так и из него при необходимости (приблизительно 3 мг/кг/сут). Фосфат свободно проникает в гломерулы и повторно реабсорбируется через почечные натрий-фосфатные котранспортеры 2-го типа Npt2a и Npt2c, которые экспрессируются на внутриполостной стороне эпителиальных клеток проксимальных канальцев. Нарушения обмена фосфора развиваются параллельно с ухудшением функции почек.

Нарушения обмена фосфатов у больных ХБП

Для поддержания суточного объема фосфатов требуется, чтобы их

количество, которое поступает во внеклеточную жидкость, равнялось количеству, которое экскретируется с мочой. Установлено, что канальцевая повторная абсорбция фосфатов уменьшается пропорционально тяжести ХБП. При нормальной СКФ (120 мл/мин) экскретируется приблизительно 10% фильтрованного фосфата, тогда как при очень низкой СКФ (<20 мл/мин) экскреция фосфатов в нефроне увеличивается приблизительно на 80-90%. Эпидемиологические исследования показали, что более высокие уровни фосфатов или FGF23 в сыворотке являются предикторами более быстрого снижения почечной функции в популяции лиц с ХБП [31]. Эти данные позволяют предположить, что высокое потребление фосфатов при сокращенном числе нефронов может закончиться повышением концентрации внутриканальцевых фосфатов, что индуцирует канальцевое повреждение и почечный фиброз. В настоящее время признается также, что преждевременное старение связано с тяжелой гиперфосфатемией в результате снижения функции системы FGF23-Klotho. Следует отметить, однако, что, несмотря на признание важности контроля содержания фосфатов при ХБП, не решен вопрос относительно исследований баланса традиционного питания. В недавнем исследовании К.М. Hill и соавт. (2013) установлено, что у ряда пациентов с ХБП 3 стадии фосфатный баланс оставался в целом нейтральным [27]. Эти данные подчеркивают тот факт, что многие факторы (в том числе FGF23 и Klotho, как обсуждается ниже) играют определенную роль в комплексном характере фосфатного гомеостаза. Предполагается, что FGF23 является ранним биомаркером патологического минерального обмена при СКД. По нашим данным (рис. 1), при повышении уровня фосфатов повышается и содержание FGF23, причем уже на ранних этапах ХБП.

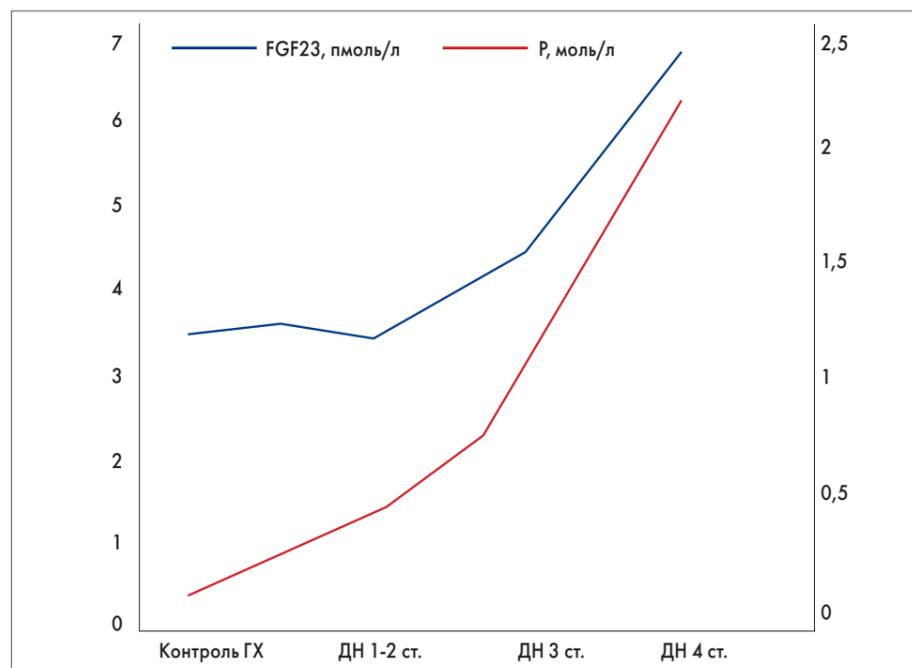


Рис. 1. Взаимосвязь содержания FGF23 и уровня фосфора (P) в крови больных диабетической нефропатией

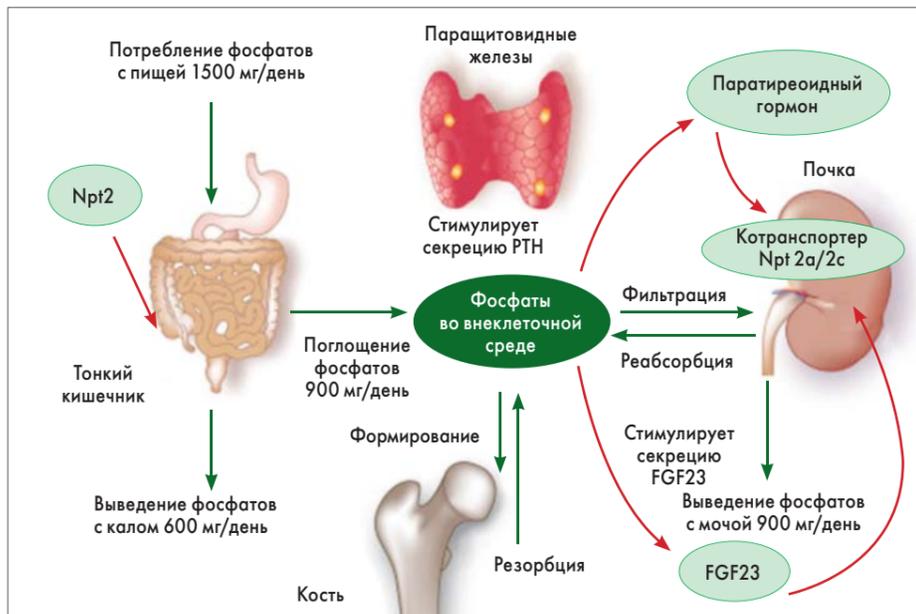


Рис. 2. Регуляция обмена фосфора в организме человека (по Н. Komada, 2016, с изменениями; объяснения в тексте)

Связь между гиперфосфатемией и повышенным риском смерти у больных ХБП

Имеющиеся в настоящее время результаты исследований показали связь между более высокими серологическими уровнями фосфатов и плохими клиническими результатами у больных ХБП на додиализной стадии [20]. Эпидемиологическими исследованиями в общей популяции также выявлена связь серологических фосфатов с сердечно-сосудистыми событиями и СК [23]. Однако необходимо отметить, что серологические уровни фосфатов в этой популяции, связанные с неблагоприятными результатами, находятся в пределах нормальных значений (или только немного превышают их), и они намного ниже, чем те, которые могут индуцировать патологический кальциноз в экспериментальных моделях. Эти данные можно объяснить следующим образом.

Во-первых, незначительное повышение серологического уровня фосфатов может отражать повышение внутриканальцевой концентрации фосфатов, которая может вызвать повреждение почек, как описано ранее. В клинике это возможно, потому что сниженная почечная функция – сильный предиктор летальности и сердечно-сосудистых событий.

Во-вторых, возможно, что единичное измерение серологических фосфатов не дает полной картины фосфатного баланса и связанного с ним риска кальциноза. В пользу этого свидетельствует то, что серологический уровень кальций-протеиновых частиц, потенциального маркера склонности к кальцинозу, начинает повышаться у больных ХБП еще до появления гиперфосфатемии [62].

В-третьих, гомеостатические реакции, направленные на сохранение фосфатного баланса, могут быть ответственны за связь между более высокими серологическими уровнями фосфатов и неблагоприятными результатами.

По нашим данным и данным литературы, имеются доказательства причинной связи между уровнем FGF23, развитием гипертрофии миокарда левого желудочка и фиброза миокарда с последующими нарушениями сердечного ритма [4, 8]. Кроме того, как показали многие наблюдательные исследования, одним из наиболее вероятных механизмов, связывающих гиперфосфатемию с более высокими рисками летальности, является дисфункция сосудистого эндотелия у больных ХБП [3]. Установлено также, что повышение концентрации внеклеточных фосфатов вызывает оксидантный стресс митохондрий, увеличивая их мембранный потенциал, приводя к активации каспаз с последующей индукцией апоптоза [51]. По нашим данным, высокие уровни фосфатов прямо

индуцируют системное воспаление, которое может вызвать ускоренное старение и СК [5]. Эти результаты согласуются с данными S. Yamada и соавт. (2014), которые показали, что высокие уровни фосфатов индуцируют не только апоптоз клеток эндотелия, нарушая целостность его монослоя, но также апоптоз гладкомышечных сосудистых клеток, что, в свою очередь, по данным R. Jimbo (2014), запускает развитие СК [35]. Высокие уровни фосфатов также способствуют неблагоприятным результатам вследствие повышения уровня FGF23 и паратгормона (PTH) [9, 26]. Согласно результатам ряда американских исследований, повышение серологических уровней фосфатов с возрастом сердечно-сосудистого риска у лиц без ХБП [19] обусловлено тем, что содержание фосфора в американских продуктах продолжает повышаться и коррелирует с более частым использованием фосфатных добавок. Последние представляют собой главным образом неорганические фосфатные соли, которые быстро всасываются в кишечнике и обладают высокой биодоступностью [14].

Прогностическое значение FGF23 в развитии сердечно-сосудистых событий

В литературе было много споров относительно того, является ли FGF23 «первичным импульсом» в развитии аномального минерального обмена при ХБП, однако факт остается фактом – ретенция фосфатов является движущей силой для повышения содержания FGF23.

FGF23 – вырабатываемый в остеобластах и остеоцитах костей фосфатурический гормон, который может стать полезным биомаркером для идентификации пациентов с высоким риском КВС при хронических и острых заболеваниях почек.

Несмотря на то что остециты – самый обильный тип костных клеток, их роль как эндокринных клеток была установлена лишь недавно. Остециты экспрессируют несколько молекул, которые включены в фосфатный метаболизм, такие как FGF23, фосфат-регулирующий ген с гомологией к эндопептидазам на X-хромосоме (PHEX), матричный внеклеточный фосфогликопротеин (MEPE) и белок дентинового матрикса 1 (DMP-1) [18]. Исследования *in vitro* показали прямое влияние фосфатов на FGF23-клетки линии IDGSW3 (Immortomouse/Dmp1GFPSW3), которые дифференцируются из остеобластов в остеоцитарноподобные клетки и относительно обильно выделяют FGF23 через 3-5 нед культивирования [43, 66]. N. Ito и соавт. (2013) сообщили, что высокие концентрации фосфатов повышают активность мРНК FGF23 в этих клетках [32]. Установлено, что FGF23 совместно с PTH и кальцитриолом (1,25(OH)₂D₃) – активной формой

витамина D – является главным регулятором фосфатного гомеостаза. В работе L.F. Vopewald (2011) показано, что остецит лакуноканальцевой сети может функционировать как клетка эндокринной системы, воздействуя на отдаленные органы. Так, в почках FGF23 ингибирует фосфорно-натриевые котранспортеры 2a и 2c и таким образом увеличивает экскрецию фосфатов с мочой, а PTH и кальцитриол увеличивают экспрессию FGF23 [12]. Таким образом, формируется несколько петель противосвязи между тремя главными регуляторами фосфатного метаболизма (рис. 2).

Внимание исследователей к роли FGF23 было привлечено еще в 2008 г., когда O. Gutierrez и соавт. впервые сообщили о повышении риска летальности за год по результатам большого проспективного исследования AgMORR с участием более чем 10 000 пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, которым начали проводить гемодиализ. В 2010 г. D. Parker и соавт. показали, что независимо от уровня фосфатов почти 6-кратное повышение риска смерти было отмечено при самой высокой квартили уровня FGF23 (>4010 ОЕ/мл) по сравнению с самым низким его уровнем (<1090 ОЕ/мл), и эта взаимосвязь была линейной. В этом исследовании было установлено, что у чернокожих пациентов уровни FGF23 были значительно ниже, но болезнь коронарных артерий и уровень FGF23 были также связаны с более высоким риском летальности и сердечно-сосудистых событий [53]. Такая связь оставалась значимой и после учета традиционных факторов риска КВС, содержания С-реактивного белка и почечной функции.

С этими данными согласуются результаты исследования Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study (LURIC), в рамках которого почти 3 тыс пациентов общей популяции была произведена коронарография (средний возраст участников – 63±10 лет). У этих пациентов уровни FGF23 были независимыми предикторами смерти от всех причин и сердечно-сосудистой летальности при наблюдении в течение 10 лет. Средние серологические уровни FGF23 составили 54 (40-78) ОЕ/мл. Согласование по полу и возрасту показало, что при повышении FGF23 смертность от всех причин и сердечно-сосудистой летальности были выше в 2,5 раза. Эта связь была сильной и не зависимой от других сердечно-сосудистых факторов риска и содержания фосфатов в сыворотке [13]. Даже в общей популяции уровни FGF23 связаны со смертью, ССЗ и сердечной недостаточностью. Более 3100 лиц 65-летнего возраста наблюдали в течение 10 лет. Было зарегистрировано 1730 смертей от всех причин, 697 случаев смерти от сердечной недостаточности и 797 КВС. Высокие уровни FGF23 были отмечены при каждом событии, но связь была сильнее при ХБП (n=1128). В этой подгруппе по сравнению с самыми

низкими значениями самый высокий уровень FGF23 являлся предиктором плохого прогноза: для смерти от всех причин он составил 1,9; для сердечной недостаточности – также 1,9 и для КВС – 1,5, в то время как в группе без ХБП – 1,3 для летальности, 1,4 – для сердечной недостаточности и 1,1 – для КВС [34].

В другом большом наблюдательном исследовании Homocysteine in Kidney and EndStage Renal Disease (HOST) у 1099 пациентов с 4-5 стадией ХБП было выявлено, что FGF23 является независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий, иницирования диализа и смертности от всех причин [36]. По данным M.A.I. Mirza (2011), FGF23 связан с массой тела и дислипидемией [47], а также с резистентностью к инсулину при ХБП [24]. Кроме того, уровни FGF23 были выше при ожирении и снижались при уменьшении массы тела [22]. Недавно доказано также, что FGF23 ингибирует экстраренальную активацию витамина D и подавляет синтез антимикробной молекулы LL37 в периферической крови моноцитами [10]. Это может привести к повышению чувствительности больных ХБП к инфекциям [16].

Таким образом, имеются различные механизмы, связывающие физиологическую реакцию для сохранения фосфатного гомеостаза с неблагоприятными клиническими результатами при ХБП. Накопленные доказательства предполагают, что FGF23 – решающий фактор в развитии СКД-MBD, а высокий уровень FGF23 связан с другими осложнениями, такими как фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность и СК.

Роль белка Klotho в регуляции фосфорно-кальциевого обмена

В почечных клетках FGF23 связывается с комплексом рецепторов FGF/Klotho [37], оказывая влияние на почечные проксимальные и дистальные каналцы Klotho-зависимым путем. Альфа-Klotho представляет собой трансмембранный белок с массой 130 кДа, который первоначально был идентифицирован как фактор антистарения, но теперь признается «ключевым игроком» в гомеостазе кальция и фосфатов. Растворимая форма Klotho, обладающая эндокринными и физиологическими эффектами и действующая независимо от FGF23, обнаруживается в крови, моче и цереброспинальной жидкости. Растворимый Klotho образуется путем протеолитического отщепления его внеклеточного домена от трансмембранной формы, при этом почки считаются основным источником растворимого Klotho [6]. J.R. Chang и соавт. (2016) обнаружили, что содержание Klotho было снижено в кальцинированных гладкомышечных клетках сосудов, и такое снижение предотвращалось под влиянием меланостимулирующего гормона интермедины (IMD₁₅₃) (рис. 3) [15].

Продолжение на стр. 12.

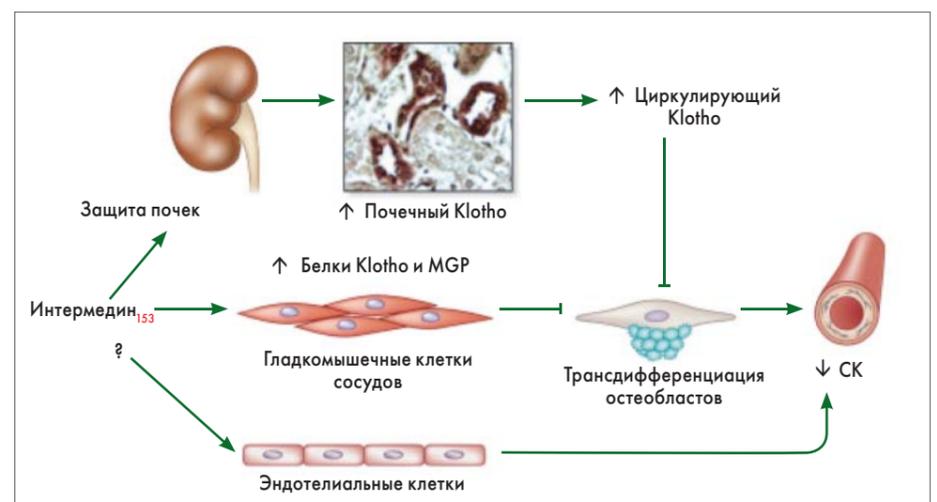


Рис. 3. Схематическая модель участия Klotho в супрессии сосудистого кальциноза при ХБП (адаптировано по J.R. Chang et al., 2016)

Регуляция фосфорно-кальцевого обмена и методы коррекции гиперфосфатемии у больных хронической болезнью почек

Продолжение. Начало на стр. 10.

IMD₁₅₃ предохраняет сосудистую сеть от кальциноза при ХБП прямыми и косвенными воздействиями. Косвенная профилактика СК определяется ролью IMD₁₅₃ в замедлении прогрессирования ХБП, улучшении почечной экспрессии Klotho и, следовательно, повышении уровня плазменного Klotho при ХБП. IMD₁₅₃ прямо стимулирует Klotho и матриксный белок (MGP) в сосудистых гладкомышечных клетках. Повышение уровня Klotho блокирует трансдифференциацию сосудистых гладкомышечных клеток в остеобласты и ингибирует СК. Впрочем, может ли IMD₁₅₃ прямо предохранять эндотелий от уремических токсинов, высоких уровней фосфатов и предотвращать СК, еще необходимо исследовать.

Klotho действует как непосредственно на кальциевые каналы и транспортеры фосфатов (растворимая форма Klotho), так и косвенно, в качестве мембранного кофактора, преобразующего FGFR1 в специфический рецептор для FGF23. Экспрессия мембраносвязанного Klotho, следовательно, определяет тканевую специфичность функции FGF23. Klotho экспрессируется в большом количестве в почках и в разной степени в других тканях, в том числе в гипофизе, поджелудочной железе, яичниках, семенниках, плаценте, сосудистом сплетении головного мозга и аорте [55]. Было много споров по поводу наличия Klotho в сосудистой системе. В ряде исследований показано наличие [21] или отсутствие [45] эндогенного Klotho в сосудистой сети. Эти расхождения вполне могут быть вызваны условиями эксперимента, подготовки проб или, скорее, вида антител, используемых для анализа [39].

Недавнее исследование может положить конец спорам о выделении Klotho в сосудистую систему. Группа K. Lim et al. (2015) первой использовала последнее поколение методов, ориентированных на протеомический анализ с использованием параллельного мониторинга реакции на основе антител для изучения распределения и экспрессии Klotho в тканях человека с использованием масс-спектрометрии высокого разрешения [41]. Важно отметить, что этот метод позволяет различать мембраносвязанный и растворимый Klotho. Авторы подтвердили наличие мембраносвязанного Klotho в человеческой аорте, эпигастральной и почечных артериях.

Klotho может быть одним из самых ранних биомаркеров острого повреждения почек – в организме таких пациентов уровни растворимого Klotho были снижены [42]. В другом исследовании экспрессия почечного Klotho снижалась у больных с острой почечной недостаточностью, в зависимости от тяжести заболевания, независимо от этиологии, а низкая экспрессия Klotho была связана с плохим краткосрочным исходом [59]. Поэтому снижение содержания Klotho может быть ключевым патологическим признаком при развитии и прогрессировании ХБП.

ХБП, как правило, считается состоянием с острым дефицитом Klotho, и снижение экспрессии Klotho в почках

является одним из самых ранних изменений, наблюдаемых при ХБП [52]. На поздних стадиях ХПН резистентность к FGF23 объясняется пониженной экспрессией рецепторного комплекса Klotho FGFR1 к паратгормону в почках и аорте [40].

Методы коррекции нарушений фосфорно-кальцевого обмена у пациентов с ХБП

Традиционные факторы риска КВС, такие как высокий уровень артериального давления (АД) и дислипидемия, сохраняют свою значимость и при ХБП. В последние годы отмечается прогресс в оценке вмешательств на развитии КВС при ХБП. Недавними руководствами Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) по контролю АД [64] и коррекции нарушения липидного обмена [63] рекомендованы основанные на доказательствах стратегии лечения. Они включают блокаду ренин-ангиотензиновой системы с достижением АД <130/80 мм рт. ст. у больных с СД и альбуминурией (соотношение альбумина и креатинина в моче >3 мг/моль, или >30 мг/г) наряду с лечением гиперлипидемии статинами с/без эзетимиба при ХБП. Однако имеющиеся в настоящее время в арсенале врача лекарственные средства для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных ХБП не обеспечивают достаточного эффекта. Так, 4D-исследование продемонстрировало, что понижение содержания холестерина липопротеинов низкой плотности аторвастатином не имело статистически достоверного влияния на развитие КВС [65]. Поэтому с учетом влияния таких осложнений ХБП, как нарушение минерального обмена, анемия и задержка жидкости, в развитии широкого распространения КВС при ХБП необходимы дальнейшие исследования по поиску эффективных препаратов и разработке новых терапевтических технологий.

Множество новых фактов подтверждают, что повышение уровней FGF23 и PTH ответственно за неблагоприятные

эффекты избыточного содержания фосфатов, но ингибирование этих компенсационных механизмов клинически не выполнимо, потому что это приводит к опасным изменениям в минеральном обмене [38, 61].

Таким образом, адекватный подход мог бы заключаться в диетических ограничениях фосфатов и назначении фосфатбиндеров. Проверка этого подхода, в нескольких недавних исследованиях сравнили эффекты фосфатбиндеров и плацебо при ССЗ [11]. К сожалению, эти исследования не показали значительного положительного эффекта при их применении. Одной из возможных причин этих нулевых результатов может быть компенсационная стимуляция Npt2b в кишечнике, которая могла противодействовать эффектам фосфатбиндеров. Эта возможность была недавно продемонстрирована в экспериментальном исследовании, в котором использовали Npt2b-дефицитных мышей [58]. Проверке этой гипотезы будет посвящено также многоцентровое исследование COMBINE [31]. В этом клиническом исследовании будет изучать влияние комбинации никотинамида и лантанума карбоната, которые уменьшают экспрессию Npt-2b, на снижение уровней серологических фосфатов и FGF23 у больных ХБП 3-4 стадии. В ряде исследований показано также, что контроль потребления кальция или снижение уровня паратгормона, особенно с помощью кальциомиметика cinacalcet, приводит к снижению содержания кальция в сосудистой сети у больных ХБП. Однако это не привело к снижению частоты КВС таких пациентов [29].

Подытоживая сказанное, можно считать установленным, что профилактика кардиоваскулярных осложнений у лиц с нарушениями в системе FGF23 – Klotho должна включать коррекцию содержания фосфатов, поскольку продемонстрирована их атерогенная роль.

В настоящее время большое внимание уделяется разработке препаратов, блокирующих транспорт фосфатов через стенку кишечника. Одним из таких лекарственных средств является никотинамид (витамин В3, также названный ниацинамидом),

который уменьшает кишечную экспрессию Npt2b. Полагают, что это один из механизмов, с помощью которого никотинамид и его производные уменьшают абсорбцию диетических фосфатов и понижают серологические уровни фосфатов у животных [57]. Учитывая тот факт, что никотиновая кислота в результате метаболических изменений превращается в организме человека в никотинамид, сопоставимые данные также получены при объединенном анализе двух исследований у дислипидемических пациентов с 3 стадией ХБП, которых лечили в течение 24 нед никотиновой кислотой или плацебо. Активное лечение приводило к значительному и длительному снижению уровня серологических фосфатов натощак [33]. В другом исследовании показано, что такое же вмешательство способствовало снижению на 11% содержания FGF23 в группе никотиновой кислоты по сравнению с группой плацебо [54]. Еще одно наблюдение позволяет предположить, что в дополнение к блокированию активного фосфатного переноса в кишечнике ницеритрол и другие производные никотиновой кислоты могут индуцировать несостоятельность почечных котранспортеров фосфорнокислого натрия (Npt2a и Npt2c). Эти двойные действия могут объяснить длительные гипофосфатемические эффекты никотиновой кислоты у больных ХБП 3 стадии [33].

Согласно нашим данным, базовая терапия больных диабетической нефропатией с применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов кальция приводила к снижению уровня FGF23 в крови, содержание фосфора при этом достоверно не изменялось (рис. 4). Лечение с применением никотиновой кислоты по 1 мл 1% раствора внутривенно 1 раз в день в течение 10 дней с дальнейшим применением 100 мг 3 раза в сутки перорально в течение 3 мес способствовало достоверному снижению содержания фосфора в крови.

Влияние блокирования абсорбции диетических фосфатов на биохимические и даже сердечно-сосудистые конечные точки при ХБП также подтверждено результатами недавних экспериментальных исследований. Когда ингибитор кишечного водородно-натриевого обменника 3 тенапанор, который также блокировал абсорбцию диетических фосфатов [56], применяли у крыс с ХБП, это уменьшало мочевую экскрецию фосфатов, приводило к снижению уровня фосфатемии и FGF23, уменьшению СК и массы миокарда.

Представленные данные позволяют сделать следующее заключение: попытки уменьшить абсорбцию фосфатов с использованием только фосфатбиндеров могут быть ограничены стимуляцией Npt2b и, в результате, увеличением абсорбции фосфатов в то время, когда фосфатбиндеры не присутствуют в полости кишечника. Блокада кишечного активного переноса фосфатов добавлением никотинамида (никотиновой кислоты) может максимизировать снижение диетической фосфатной абсорбции. Кроме того, фосфатурический эффект никотинамида может способствовать большему снижению уровней серологических фосфатов и FGF23 при хронической болезни почек.

Статья публикуется с сокращениями.

Список литературы находится в редакции
Рациональна фармакотерапія. –
2017. – № 4 (45).

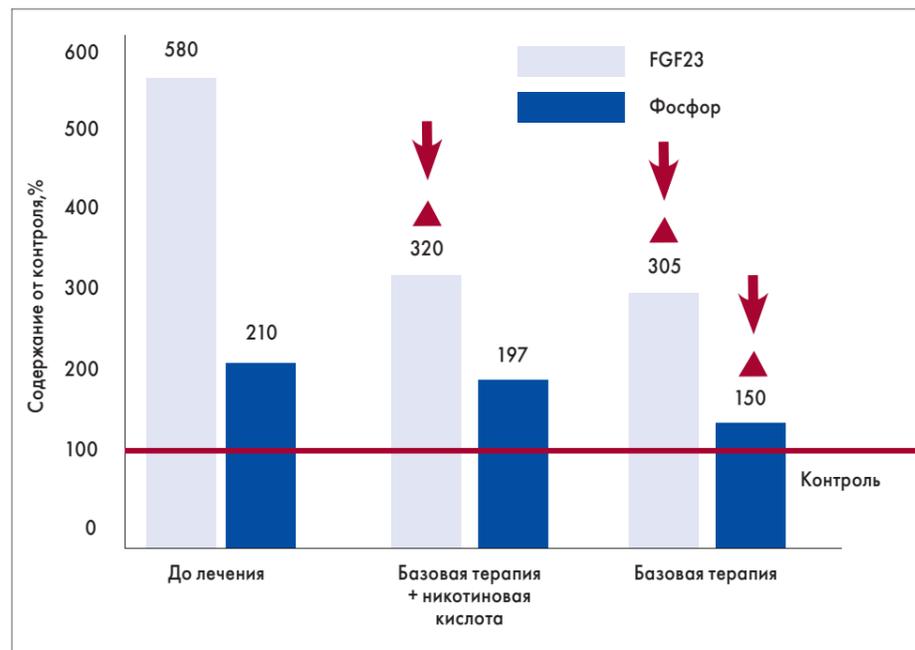


Рис. 4. Влияние лечения с применением никотиновой кислоты на уровни фосфора и FGF23

ANTIBIOTIC



RESISTANCE

Резолюція I Міжнародного конгресу «Раціональне використання антибіотиків. Antibiotic resistance STOP!»

м. Київ, 15-16 листопада 2018 р.

Впровадження антибіотиків стало революцією у боротьбі з інфекційними хворобами. Антибіотики також використовуються для лікування та профілактики інфекційних ускладнень при хірургічних втручаннях і маніпуляціях (у хіміотерапії, інтервенційній кардіології, трансплантації органів, акушерстві, неонатології, педіатрії). Але в наш час будь-хто, будь-якого віку, у будь-якій країні може захворіти на антибіотикорезистентну інфекцію (ВООЗ). Поширення резистентності до антибактеріальних лікарських засобів стало глобальною загрозою людству, воно призводить до зменшення ефективності лікування інфекцій, небезпечних для життя; збільшення частоти та тривалості госпіталізацій; витрат на охорону здоров'я; рівня смертності пацієнтів.

За останні роки не впроваджені жоден антибактеріальний препарат нового класу для лікування інфекцій, викликаних грамнегативними збудниками, зокрема тому, що розробка нових антибіотиків залишається малопривабливою для інвестицій внаслідок складності наукових досліджень, скорочення термінів застосування нового засобу через швидкий розвиток резистентності мікроорганізмів до нього.

Отже, поширення антибіотикорезистентності (АБР) і відсутність нових ефективних антибактеріальних лікарських засобів визначають загальнодержавне значення цієї проблеми, що потребує вжиття невідкладних заходів.

15-16 листопада 2018 року у м. Києві під егідою Міністерства охорони здоров'я України, Британського товариства антимікробної хіміотерапії, громадської організації «Українська асоціація за доцільне використання антибіотиків» відбувся перший в Україні Міжнародний конгрес «Раціональне використання антибіотиків. Antibiotic resistance STOP!». Понад 700 учасників Конгресу заслухали 60 доповідей, взяли участь у роботі 6 майстер-класів, на яких розглядалися проблемні питання управління АБР у медицині та ветеринарії, промисловості тощо.

У виступах зазначено недосконалість системи інфекційного контролю в Україні; недоступність сучасних лабораторних методів діагностики АБР, медичних виробів для експрес-діагностики *in vitro*; невідповідність між знаннями про біологічні механізми дії антибіотиків та клінічною практикою; фактично відсутність освітніх програм із проблем АБР та кваліфікованого персоналу з мікробіологічної діагностики; недостатність та нерациональне використання фінансових ресурсів. Велику увагу було приділено перспективам наукових досліджень, підготовки наукових та науково-педагогічних кадрів.

Учасниками Конгресу визнана потреба в масштабних та постійних діях з управління АБР і визначено **основні стратегічні цілі:**

досягти розуміння у суспільстві проблем АБР; раціонально застосовувати існуючі протимікробні препарати та медичні вироби для діагностики *in vitro* в охороні здоров'я людини та тварин; створити умови для стимулювання розробки нових методів терапії та лабораторної діагностики АБР.

Шляхом широкого обговорення сформульовані **основні принципи управління АБР:**

- «Єдине здоров'я» – виявлення АБР в Україні та внесення даних до ResistanceMap. Здійснення контролю над використанням антибіотиків у сфері охорони здоров'я, в якості стимуляторів росту у ветеринарній медицині й аграрному секторі відповідно до міжнародних стандартів.

- Співпраця: міждисциплінарна (між фахівцями в різних галузях медицини); міжвідомча (клінічна й ветеринарна медицина тощо); міжсекторальна (політичні партії, органи місцевої влади, промисловість, фінансові органи, заклади вищої освіти, наукові установи, громадські організації, професійні асоціації, страхові компанії тощо мають спільно працювати

з метою посилення контролю над АБР); міжнародна (спільні епідеміологічні та інші наукові дослідження, клінічні випробування тощо).

- Визнання мікробіологічної діагностики та тестування чутливості виділених збудників до антимікробних препаратів невід'ємною частиною антимікробної терапії.

Важливими напрямками належної практики визнано:

- 1) запобігання виникненню інфекцій (для зменшення потреби в антибіотиках):

- організація ефективних програм та заходів інфекційного контролю в закладах охорони здоров'я відповідно до міжнародних стандартів;

- подальше впровадження програм вакцинації для профілактики бактеріальних інфекцій;

- вакцинація від вірусних інфекцій тощо;

- 2) впровадження нових методів діагностики в практиці охорони здоров'я через включення їх до стандартів та ринкові стимули їх застосування;

- 3) подальший розвиток фармаконагляду, зокрема оптимізація процесу реєстрації випадків інфекцій, спричинених АБР, у тому числі пов'язаних із наданням медичної допомоги, які мають клінічне та епідеміологічне значення;

- 4) удосконалення локальних протоколів із призначення антибіотиків для забезпечення:

- виключення призначення антибіотиків за відсутності показань;

- правил відбору зразків біологічного матеріалу в пацієнтів для мікробіологічного дослідження (мікроскопія, культуральне дослідження), визначення чутливості виділеного збудника до антибактеріальних лікарських засобів із дотриманням вимог правил забору та транспортування біоматеріалу;

- впровадження в практичну діяльність закладів охорони здоров'я регламентів EUCAST щодо визначення чутливості до антибіотиків та інтерпретації результатів з метою застосування препаратів вузького спектра дії;

- дозорного нагляду за АБР із використанням електронної бази даних (WHONET);

- адекватного часу початку й тривалості антимікробної терапії;

- раннього доступу до нових ефективних антибактеріальних лікарських засобів для пацієнтів з інфекційними захворюваннями у випадку полірезистентності;

- використання фармакокінетичної/фармакодинамічної моделі антибіотикотерапії, у тому числі при проведенні одноразової хірургічної профілактики та превентивної антибіотикотерапії;

- 5) суворий контроль за відпуском антибіотиків в аптеках за рецептом;

- 6) терапевтичний моніторинг ефективності антибактеріальних лікарських засобів;

- 7) застосування генеричних препаратів лише за результатами їх біоеквівалентності.

Учасники Конгресу ухвалили рішення звернутися:

- 1) до **Кабінету Міністрів України з проханням:**

- підтримати підготовлений Міністерством охорони здоров'я України проект розпорядження

«Про затвердження Національного плану дій для боротьби зі стійкістю до протимікробних препаратів» та вжити заходів для його термінового впровадження;

- створити державний фонд фінансування на конкурсній основі інноваційних розробок, у тому числі молодих вчених, для підтримки наукових та освітніх, у тому числі спільних, міжвідомчих проектів з управління АБР;

- стимулювати інвестування в розробку та дослідження медичних виробів для експрес-діагностики *in vitro* та в розробку пілотних моделей виведення на ринок нових антибіотиків, які не передбачають взаємозв'язку між отриманням прибутку та обсягами продажу;

- 2) до **Міністерства охорони здоров'я України, Міністерства аграрної політики та продовольства України, Міністерства інформаційної політики України, Національної академії медичних наук України, Національної академії аграрних наук України з проханням:**

- посилити інформаційно-просвітницьку кампанію з метою поглиблення розуміння у суспільстві ролі антибіотиків, їх цінності для охорони здоров'я, критичної необхідності їх належного використання;

- забезпечити створення посібників у різних форматах для певних груп (студенти закладів вищої медичної, фармацевтичної та ветеринарної освіти, медичні працівники, пацієнти тощо) із проблем управління АБР;

- активізувати підготовку фахівців охорони здоров'я та партнерів у галузі боротьби з АБР із використанням сучасних освітніх, у тому числі онлайн-, ресурсів (лекцій, семінарів, майстер-класів, тренінгових лабораторних центрів тощо);

- 3) до **Міністерства охорони здоров'я України:**

- розробити національні настанови з управління АБР, національну програму та алгоритми моніторингу поширення штамів, резистентних до дії антибактеріальних препаратів;

- створити національну референс-лабораторію з дослідження чутливості мікроорганізмів до антимікробних препаратів та забезпечити її сучасним обладнанням і витратними матеріалами;

- забезпечити оснащення лабораторних підрозділів закладів охорони здоров'я сучасним лабораторним обладнанням, яке дозволяє в найкоротші терміни визначити збудника і його чутливість до антибактеріальних засобів, та безперебійне постачання їх витратними матеріалами гарантованої якості;

- створити депозитарій даних мікробіологічних досліджень із різних географічних регіонів України, закладів охорони здоров'я тощо;

- забезпечити регулярний моніторинг належної практики фахівців охорони здоров'я (лікарів, епідеміологів, мікробіологів, провізорів, фармацевтів) із раціонального використання антибіотиків;

- посилити наукові дослідження: фундаментальні – для визначення механізмів формування АБР; прикладні – для виявлення нових маркерів АБР, оцінки ефективності та безпечності антибактеріальної, у тому числі комбінованої, терапії тощо.

- 4) до **«Української асоціації за доцільне використання антибіотиків», Національної лікарської ради України:**

- продовжити діяльність з об'єднання зусиль науковців і фахівців різних галузей медицини, ветеринарії тощо, забезпечивши широкий обмін новою інформацією з питань АБР, отриманою на засадах доказової медицини, з використанням міжнародних підходів до визначення та інтерпретації результатів чутливості до антимікробних препаратів.

Після прогресування захворювання при застосуванні терапії інгібіторами тирозинкінази VEGF-рецептора

**кожна секунда
має значення**



Час для АФІНІТОРа

- **mTOR — раціональна мішень при розповсюдженному нирково-клітинному раку**
- **Доведена ефективність після прогресування при терапії інгібіторами тирозинкінази VEGF-рецептора**

Рекомендований для
2-ї лінії
терапії НКК¹⁻³



АФІНІТОР
таблетки
еверолімус

Важливо: перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу, **Склад:** діюча речовина: everolimus; 1 таблетка містить 5 мг або 10 мг еверолімусу. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інші антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Код АТХ L01X E10. **Показання.** - Лікування прогресуючого гормон-рецептор-позитивного, HER2 негативного раку молочної залози у комбінації з ексестаном у жінок у постменопаузному періоді, у яких відсутні швидкопрогресуючі захворювання внутрішніх органів, якщо попередня терапія нестероїдними інгібіторами ароматази призвела до рецидиву або прогресування. - Лікування пацієнтів з нирково-клітинною карциномою на пізній стадії, у яких захворювання прогресує на тлі або після VEGF-терапії (спрямованої на фактор росту ендотелію судин). - Лікування неоперабельних або метастатичних, добре чи помірно диференційованих нейроендокринних пухлин підшлункової залози у дорослих пацієнтів з прогресуючим захворюванням. - Лікування пацієнтів віком від 3 років із субependимальною гігантоклітинною астроцитомою (CEA), пов'язаною із туберозно-склерозним комплексом (ТСК), що вимагає терапевтичного втручання, за винятком хірургічного. - Лікування дорослих пацієнтів з нирковою ангіоміоломою, пов'язаною із туберозно-склерозним комплексом (ТСК), у яких існує ризик ускладнень (наприклад розмір пухлини, наявність аневризми, наявність декількох пухлин або двобічної пухлини), які не потребують хірургічного втручання. Доказ ґрунтується на зміні об'єму ангіоміоломи. **Дозування.** - Ниркова ангіоміолома, пов'язана із туберозно-склерозним комплексом (ТСК) Рекомендована доза препарату АФінітор становить 10 мг 1 раз на добу. - Нирково-клітинна карцинома (НКК), неоперабельна або метастатична, добре чи помірно диференційовані нейроендокринні пухлини підшлункової залози (НЕТ) на пізній стадії та гормон-рецептор-позитивний рак молочної залози. Рекомендована доза АФінітору становить 10 мг 1 раз на добу. Лікування повинно тривати доти, доки спостерігається клінічний ефект або до появи непереносимих проявів токсичності. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, інших похідних ралатиніну або до будь-якої допоміжної речовини. Чутливість до сиролімусу. **Побічні реакції.** Дуже часто: інфекції, інфекції верхніх дихальних шляхів, синусити, отити, анемія, тромбоцитопенія; підвищення рівня глюкози, холестеролу, тригліцеридів, зниження рівня глюкози, зниження рівня фосфатів, анорексія, порушення смакових відчуттів, головний біль, судороги, перикардальний випіт; пневмонія, задихка, епістаксис, кашель, плевральний випіт; стоматит, діарея, запалення слизової оболонки, блювання, нудота; підвищення рівня аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази; висипання, акне, вугровий дерматит, сухість шкіри, свербіж, ураження нігтів; втома, слабкість, периферичні набряки, гіпертермія, грижа післяопераційного рубця; зменшення маси тіла, зниження рівня імуноглобуліну G в крові, підвищення рівня лактатдегідрогенази, порушення рівня печінкових ферментів. Часто: лейкопенія, лімфоцитоз, нейтропенія, панцитопенія, коагулопатія, тромбоз трансплантата; тромбоемболія легеневої артерії, диспное, глотковий запалення, порушення дихання, кровохаркання, інфекції нижніх дихальних шляхів; гастрит, відчуття сухості у роті, біль у животі, дисфагія, диспепсія, панкреатит, зниження апетиту, метеоризм, запор, біль у ротовій порожнині та гортані; підвищення рівня білірубину; доплонно-піддошовний еритроцитозезв'язаний синдром, рожевий лишай, еритема, шкірна ектопілізія, оніхоклазія, ураження шкіри, помірна алопеція, ранева інфекція, хірургічне ускладнення рани; біль у суглобах; підвищення рівня креатиніну, ниркова недостатність (у тому числі гостра ниркова недостатність), протеїнурія, інфекції сечовивідних шляхів; вторинна аменорея / дисбаланс ЛГ/ФСГ, аменорея, підвищення рівня ЛГ, нерегулярні менструації, менструації із затримкою, менорагія, вагінальні кровотечі, кісти яєчника, еректильна дисфункція; біль у грудях, біль, дратівливість. Нечасто: істинна еритроцитарна аплазія; гіпогонадізм у чоловіків (знижений рівень тестостерону, підвищення фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів); агресія; застійна серцева недостатність; припливи, тромбоз глибоких вен; гострий респіраторний дистресс-синдром, легеневої альвеолярний протеїноз; гепатит, порушення функції печінки, жовтяниця; ангіоневротичний набряк; рабдоміоліз, міалгія; некроз ниркових канальців, пієлонефрит; порушення загоєння ран, порушення ходи. Рідко: лейкоцитокластичний васкуліт. Невідомої частоти: гіперчутливість; вперше виявлений цукровий діабет. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері, по 3 блистери в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Реєстраційне посвідчення** № UA/11439/01/01; UA/11439/01/02; UA/11439/01/03. Наказ МОЗ України 29.11.2017 №1495

Література. 1. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al; on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014;25(suppl 3): iii49-iii56. 2. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma. European Association of Urology. Updated March 2016. <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>. Accessed September 12, 2016. 3. Інструкція для медичного застосування препарату АФінітор.

Інформація для фахівців сфери охорони здоров'я. Ця інформація призначена для ознайомлення зареєстрованих/ідентифікованих фахівців сфери охорони здоров'я в межах спеціалізованих семінарів, конгресів та/або симпозіумів з медичною тематикою. Поширення цієї інформації будь-якими способами, які дають доступ до неї невизначеному колу людей, заборонено.

Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісез АГ» в Україні. Адреса: 04073, м. Київ, пр-т. Степана Бандери 28-А (літера Г) Тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33
1079115/AFI/11.18./A3/15000

Ефективність пазопаниба в терапії першої лінії метастатичного почечно-клітинного раку

Метааналіз результатів досліджень в умовах реальної практики

Продолжение. Начало на стр. 3.

В целом результаты метаанализа свидетельствуют о том, что эффективность и безопасность применения пазопаниба у пациентов с мПКР в условиях реальной практики сопоставимы с таковыми, полученными в РКИ. Обобщение результатов исследований с участием пациентов преимущественно со светлоклеточным ПКР продемонстрировало, что при применении пазопаниба частота общего ответа на терапию достигала 30%, а медианы ВБП и ОВ составили 10 и 22,7 мес соответственно. Эти данные аналогичны полученным Sternberg и соавт. (2010), в соответствии с ними средняя ВБП равнялась 9,2 мес, а частота объективного ответа на лечение составила 30%. Отбор участников в это испытание по критерию общего состояния (активности) пациентов был более строгим, чем в исследованиях, проведенных в условиях повседневной практики. С учетом связи между плохим соматическим статусом больных и худшим исходом эти результаты говорят о том, что показатели эффективности, полученные в ходе исследований II-III фазы, могут быть экстраполированы в клиническую практику. Кроме того, показатели общего ответа на терапию и ВБП также были сопоставимы у пациентов с несветлоклеточными формами ПКР. Несмотря на то что у этой категории больных отсутствовал полный ответ на лечение, было продемонстрировано положительное влияние пазопаниба в отношении контроля над заболеванием (>80%).

Для изучения эффективности препарата в РКИ включали главным образом случаи низкого и умеренного риска. Было обнаружено, что эффективность пазопаниба в условиях реальной клинической практики была сопоставима с таковой, определявшейся в ранее проведенных РКИ. Следует отметить, что в условиях рутинной практики у больных отмечается более широкий спектр сопутствующих заболеваний и других факторов, влияющих на прогноз. Неудивительно, что пациенты с худшим прогнозом имели значительно худшие результаты лечения по сравнению с пациентами без факторов риска или с меньшим их количеством. С учетом того, что средняя ВБП в условиях клинической практики была больше (10 мес), чем в исследовании COMPARZ (8,4 мес), можно предположить высокую эффективность

пазопаниба в отношении ВБП среди категории пациентов с плохим прогнозом. Однако у них же отмечен более низкий показатель ОВ (22,7 vs 28,4 мес), возможно, из-за большего коэффициента коморбидности.

В ходе метаанализа установлена сопоставимость результатов клинического исследования COMPARZ и исследования Ruiz-Morales и соавт. (2016), в котором сравнивали эффективность применения пазопаниба и сунитиниба в повседневной практике. Значения ВБП были почти одинаковыми: в первом из упомянутых исследований медиана ВБП составляла 8,4 мес для пазопаниба и 9,5 мес для сунитиниба; во втором – 8,4 и 8,3 мес соответственно.

Несмотря на то что в условиях повседневной практики не проводится отбор пациентов, а в исследованиях участвовали больные с метастазами в головной мозг, плохим общим состоянием, нарушенной функцией почек, была продемонстрирована хорошая переносимость пазопаниба. Так, в 88% случаев зарегистрированы побочные эффекты легкой и умеренной степени тяжести (1-я или 2-я), и только у 12% пациентов наблюдались серьезные нежелательные явления (3-я или 4-я степень). Доля больных, прекративших лечение из-за токсичности пазопаниба в каждом исследовании, проведенном в условиях повседневной практики, была ниже (12,5%), чем в исследовании COMPARZ (24%). В целом профиль побочных эффектов, установленный в исследованиях в условиях реальной практики, аналогичен наблюдавшемуся ранее в клинических испытаниях. Так, частота утомляемости (31-58%) мало отличалась от таковой в исследовании COMPARZ (55%); частота диареи (15,8-52%) и артериальной гипертензии (19-43%) была ниже, чем в исследовании COMPARZ (63 и 46% соответственно).

В шести анализируемых исследованиях в условиях повседневной клинической практики определялась доля пациентов, получавших терапию второй линии ингибиторами тирозинкиназы или ингибиторами мишени рапамицина млекопитающих. По результатам разных испытаний значение этого показателя находилось в пределах от 20 до 60%.

Оценка результатов лечения самими пациентами и их предпочтения все чаще признаются важным фактором при выборе лечения. В исследовании III фазы (Sternberg

et al., 2010) при оценке качества жизни, связанного со здоровьем (HRQoL), у пациентов, получавших пазопаниб или плацебо, не продемонстрировано существенных различий между группами в течение 48-недельного периода. В исследовании COMPARZ выявлено превосходство пазопаниба над сунитинибом в отношении качества жизни (Motzer et al., 2013).

В рандомизированном двойном слепом многоцентровом перекрестном исследовании III фазы PISCES (Patient Preference Study of Pazopanib versus Sunitinib in Advanced or Metastatic Kidney Cancer) изучали предпочтения пациентов в отношении пазопаниба или сунитиниба, а также влияние качества жизни и безопасности препаратов на этот выбор (Escudier et al., 2014). Больные местно распространенным раком почки или мПКР, ранее не получавшие системной терапии, принимали пазопаниб и сунитиниб последовательно двойным слепым способом. Согласно результатам этого исследования большинство пациентов (70 vs 22%) отдали предпочтение пазопанибу, прежде всего потому, что при его применении менее выражена утомляемость и обеспечивается лучшее качество жизни. К сожалению, подобные параметры не оценивались в исследованиях, проводимых в условиях повседневной практики.

Выводы

Данный метаанализ результатов исследований в условиях повседневной практики предоставляет дополнительную информацию об эффективности и переносимости пазопаниба в качестве препарата первой линии терапии в общей популяции пациентов с мПКР, получающих терапию вне рамок РКИ. Несмотря на включение в испытания случаев несветлоклеточной гистологической формы и пациентов с плохим прогнозом, результаты в отношении эффективности препарата (показатели ВБП, ОВ, общего ответа на терапию) были сопоставимы с таковыми, полученными в клинических испытаниях II и III фазы. Аналогично результатам РКИ наибольшая польза применения пазопаниба отмечена у пациентов с хорошим прогнозом. Необходимы дальнейшие исследования с изучением более обширной выборки, чтобы соответствующим образом дополнить данные клинических испытаний с учетом пациент-ориентированного подхода.

Подготовила **Виктория Лисица**

По материалам: M.A. Climenta, J. Munoz-Langab, L. Basterretxea-Badiolac, C. Santander-Loberad. Systematic review and survival meta-analysis of real world evidence on first-line pazopanib for metastatic renal cell carcinoma. Critical Reviews in Oncology / Hematology. 2018.121. 45-50.



УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ НЕЙРОХІРУРГІВ

ДУ «ІНСТИТУТ НЕЙРОХІРУРГІЇ ІМ. АКАД. А.П. РОМОДАНОВА НАМН УКРАЇНИ»
ЦЕНТР НЕЙРОХІРУРГІЇ КЛІНІЧНОЇ ЛІКАРНІ «ФЕОФАНІЯ»
ГО «МІЖНАРОДНА АСОЦІАЦІЯ МЕДИЦИНИ»

Щорічна конференція Асоціації нейрохірургів України з міжнародною участю

«Шляхи поліпшення функціональних результатів лікування у нейрохірургії»

с.Поляниця, Івано-Франківська обл., 13-15 березня 2019 р.

Готель «Фомич»

Триденна програма включатиме обговорення та інтерактивні дискусії присвячені актуальним питанням сучасної нейрохірургії:

- нейро-ендоскопії;
- мінімально-інвазивній нейрохірургії;
- нейрореанімації та нейроанестезіології;
- ендоваскулярній нейрохірургії;
- функціональній нейрохірургії;
- Нейрореабілітації;
- дитячій нейрохірургії та нейроонкології.

Мова: українська, англійська, російська без синхронного перекладу

Реєстрація та додаткова інформація на сайті
2019.uwnsm.com.ua

ОРГКОМІТЕТ:

Олег Могильний +38 067 548-49-09 oleg.mogilnyi@mamo.kiev.ua
Наталія Пасічник +38 098 076-76-59 manager@mamo.kiev.ua
Артем Бараннік +38 067 499-83-31 info@mamo.kiev.ua

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



Х ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

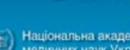
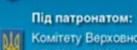
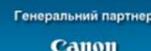
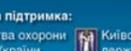


VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України



IV МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я



17-19 квітня
2019 року

КРАЇН

35

65

НАУКОВИХ ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ

400

800

ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ

15000

100

ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ ФОРУМУ

Міжнародний Виставковий Центр
м. Київ, Броварський пр-т, 15
станція метро «Лівобережна»



Міжнародна виставка охорони здоров'я



Міжнародна фармацевтична виставка

✓ Весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини, новинки фармацевтичних препаратів від світових та вітчизняних виробників

✓ Науково-практичні заходи

✓ Школи та майстер-класи на діючому обладнанні

3 питань участі у виставках:
☎ +380 (44) 206-10-16
✉ med@lmt.kiev.ua



3 питань участі у Конгресі:
☎ +380 (44) 206-10-99
✉ info@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

WWW.HCM.IN.UA

С.П. Пасечніков, д. мед. н., професор, завідувач кафедри урології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, завідувач відділу запальних захворювань ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

Сучасні принципи класифікації, діагностики та лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози



С.П. Пасечніков

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) – одне з найчастіших хронічних захворювань у чоловіків, яке призводить до збільшення передміхурової залози (ПЗ) доброякісного генезу, простатичної обструкції і виникнення симптомів нижніх сечових шляхів (СНСШ). Поширеність цієї патології зростає з віком. Згідно зі статистичними даними, в Україні частка населення віком ≥ 60 років становить понад 20%. При цьому у 2015-2016 рр. захворюваність на ДГПЗ дорівнювала 276,7 і 281,5 випадку на 100 тис чоловічого населення відповідно. Понад 50% усіх пацієнтів урологічних клінік у нашій країні становлять хворі на ДГПЗ.

ДГПЗ (раніше – аденома ПЗ) – доброякісне новоутворення, що розвивається із залозистого епітелію або стромального компонента залози. Згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду діагноз звучить як «гіперплазія передміхурової залози».

Сьогодні класифікація французького вченого Фелікса Гюйона 1881 р. за трьома стадіями хвороби (за ступенем хронічної затримки сечі: I стадія – відсутня, II стадія – наявна, III стадія – парадоксальна ішурія) вже втратила свою актуальність. Згідно з рекомендаціями Американської та Європейської асоціації урології (EAU) сучасна класифікація ДГПЗ ґрунтується на:

- тяжкості СНСШ за Міжнародною шкалою оцінки простатичних симптомів (IPSS):
 - слабко виражені (0-7 балів);
 - помірні (8-19 балів);
 - тяжкі (20-35 балів);
- наявності залишкової сечі:
 - відсутня;
 - <200 мл;
 - >200 мл;
- розмірах ПЗ:
 - <30 мл;
 - 31-80 мл;
 - >80 мл;

- показниках урофлоуметрії:
 - максимальна швидкість потоку сечі (Q_{max}) не порушена;
 - $Q_{max} < 15$ мл/с;
 - $Q_{max} < 10$ мл/с;
- ретенційних змінах у верхніх сечових шляхах:
 - уродинаміка не порушена;
 - наявність уретерогідронефрозу;
- виникненні гострої затримки сечі:
 - відсутня;
 - одноразова;
 - рецидивуюча;
- розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН):
 - функція нирок не порушена;
 - виникнення ХНН;
- супутніх ускладнень (гостра затримка сечі, ішемічна хвороба серця, гематурія, інфекційно-запальні процеси сечовивідних шляхів, ХНН, камінь сечового міхура, гідронефроз):
 - відсутні;
 - наявні.

Клінічне обстеження пацієнтів із СНСШ проводиться з метою діагностики, моніторингу, прогнозування прогресії захворювання, визначення схеми лікування й контролю його результатів. При цьому необхідно провести диференційну

діагностику з урахуванням багатofакторного походження СНСШ у чоловіків.

У діагностиці хворих із підозрою на ДГПЗ важливе місце посідають:

- симптоматична оцінка з використанням шкали IPSS;
- фізикальне обстеження;
- визначення рівня простатспецифічного антигену (ПСА) сироватки крові (під час першого візиту до лікаря для скринінгу раку ПЗ);
- вимірювання креатиніну сироватки крові;
- пальцеве ректальне дослідження (необхідно проводити після визначення ПСА);
- ультразвукове дослідження (УЗД): діагностика розмірів ПЗ, об'єму залишкової сечі, розширення верхніх сечовивідних шляхів, пухлин нирки та сечового міхура, потовщення стінки, каменів та дивертикулів сечового міхура (методом вибору є трансректальне УЗД);
- загальний аналіз сечі та крові;
- урофлоуметрія;
- уродинамічне дослідження тиску струменя сечі – рекомендоване, якщо об'єм сечовипускання <150 мл;
- уретроцистоскопія – показана перед ендouroлогічними операціями.

Згідно з останніми рекомендаціями EAU (2018) лікування пацієнтів із ДГПЗ передбачає призначення низькі лікарських засобів чи хірургічного лікування (лазерні методики, трансуретральна резекція, інцизія, вапоризація ПЗ, позадулонна і черезміхурова простатектомія за наявності надокучливих СНСШ, що не піддаються медикаментозній терапії, або в разі абсолютних показань до операції).

Медикаментозна терапія хворих на ДГПЗ включає:

- антагоністи α_1 -адренорецепторів (α_1 -адреноблокатори): треба призначати пацієнтам із помірними і тяжкими СНСШ;
- інгібітори 5 α -редуктази: показані чоловікам із помірними або сильно вираженими СНСШ і збільшеною ПЗ (>40 мл). Їх застосування може запобігти прогресуванню захворювання з урахуванням зниження ризику гострої затримки сечі та зменшення необхідності в хірургічному втручанні;
- інгібітори фосфодіестерази (ФДЕ) 5-го типу (з α_1 -адреноблокаторами або без них): зменшують помірні й тяжкі СНСШ (як накопичення, так і спороження) у пацієнтів із/без еректильної дисфункції;
- β_2 -агоністи (мірабегрон) застосовують у разі помірних і тяжких СНСШ за умови переважання симптомів накопичення;

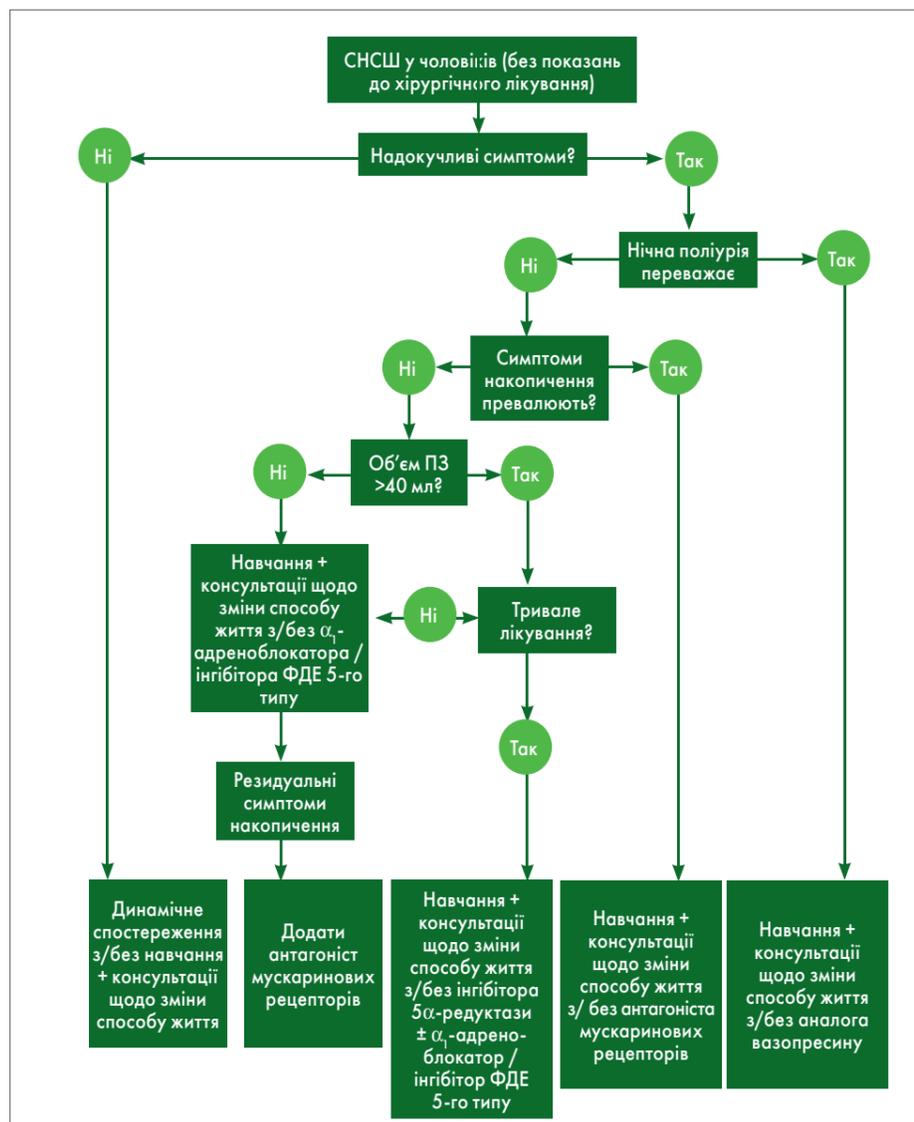
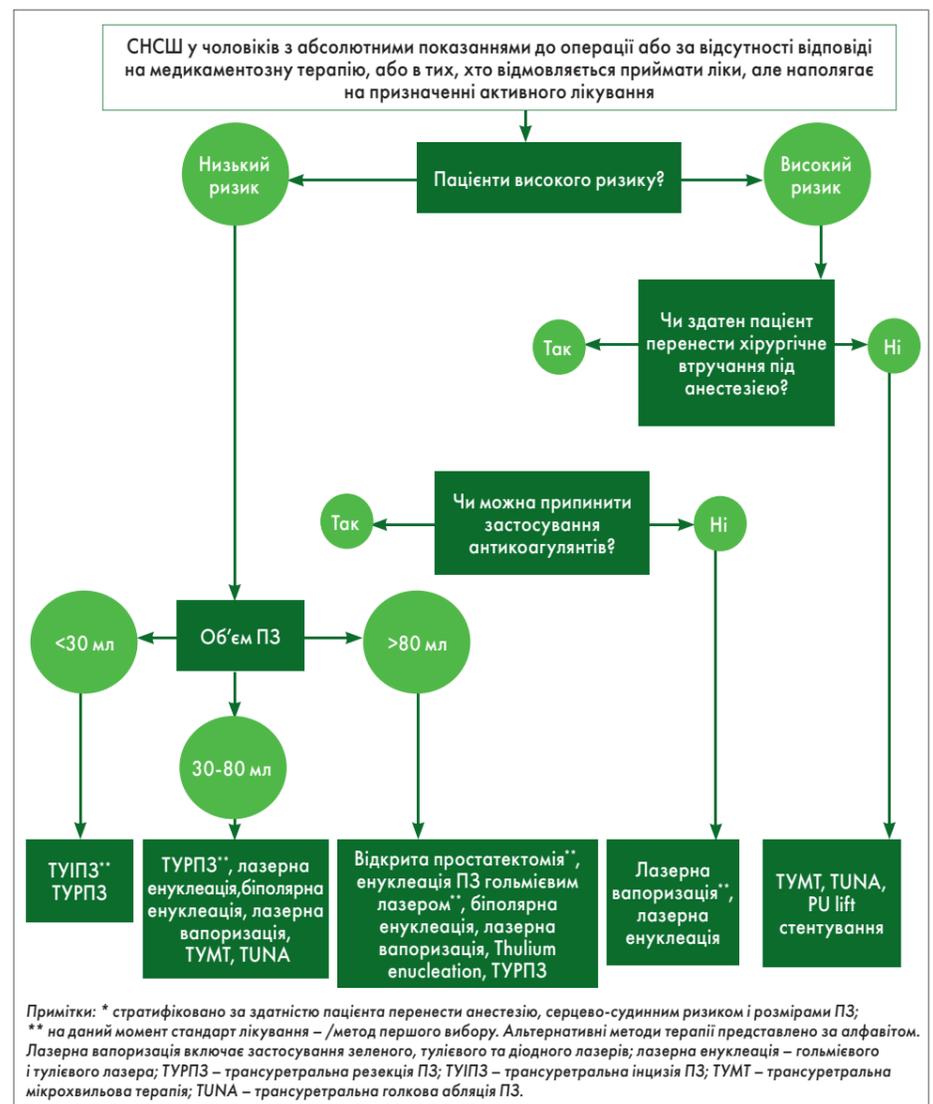


Рис. 1. Алгоритм медикаментозного та/або консервативного лікування СНСШ у чоловіків



Примітки: * стратифіковано за здатністю пацієнта перенести анестезію, серцево-судинним ризиком і розмірами ПЗ; ** на даний момент стандарт лікування – метод першого вибору. Альтернативні методи терапії представлено за алфавітом. Лазерна вапоризація включає застосування зеленого, тулієвого та діодного лазерів; лазерна енуклеція – гольмієвого і тулієвого лазерів; TURP – трансуретральна резекція ПЗ; ТУІПЗ – трансуретральна інцизія ПЗ; ТУМТ – трансуретральна мікрохвильова терапія; TUNA – трансуретральна голкова абляція ПЗ.

Рис. 2. Алгоритм лікування надокучливих СНСШ, що не піддаються консервативній/медикаментозній терапії, або в разі абсолютних показань до операції*

• комбінація α_1 -адреноблокатори + інгібітори 5 α -редуктази: призначають чоловікам із надокучливими помірними чи тяжкими СНСШ, збільшеною ПЗ (>40 мл) та ризиком її подальшого збільшення;

• α_1 -адреноблокатори + антагоністи мускаринових рецепторів: рекомендовано застосовувати пацієнтам із надокучливими помірними й сильно вираженими СНСШ за неефективності купірування симптомів накопичення за допомогою монотерапії препаратами цих груп. Комбіноване лікування необхідно проводити з обережністю пацієнтам із залишковим об'ємом сечі >150 мл;

• рослинні екстракти – фітотерапія: Комітетом із клінічних настанов не розроблено жодних конкретних рекомендацій щодо призначення фітотерапії чоловікам із СНСШ через неоднорідність продуктів, відсутність доказової бази, а також внаслідок суттєвих методологічних проблем, пов'язаних з опублікованими дослідженнями і метааналізами. Застосування всіх засобів нетрадиційної терапії необхідно обов'язково обговорювати з пацієнтом і використовувати їх як додаткові до рекомендованих доказовою медициною препаратів, а не як альтернативні.

Раніше вважалося, що α_1 -адреноблокатори пригнічують дію ендогенно синтезованого норадреналіну на гладком'язові клітини ПЗ і тим самим знижують тонус залози та обструкцію вихідного отвору сечового міхура. Скорочення клітин ПЗ у людини регулюється переважно (якщо не виключно) α_{1A} -адренорецепторами. Однак було доведено, що α_1 -адреноблокатори чинять слабкий вплив на уродинамічно регульований опір вихідного відділу сечового

міхура, а пов'язане з лікуванням покращання перебігу СНСШ з обструкцією корелює слабо. У зв'язку з цим було проведено активне обговорення ролі α_1 -адренорецепторів, розташованих поза ПЗ (наприклад, у сечовому міхурі і/або в спинному мозку), та інших підтипів α_1 -адренорецепторів (α_{1B} і α_{1D} -адренорецепторів) як медіаторів сприятливої дії α_1 -адреноблокаторів. Вплив α_1 -адреноблокаторів на α_1 -адренорецептори кровоносних судин, інших гладком'язових клітин поза ПЗ, клітин центральної нервової системи, ймовірно, веде до розвитку побічних ефектів. Вважається, що в цьому процесі беруть участь усі три підтипи рецепторів. Це припущення вказує на доцільність застосування селективних антагоністів α_{1A} -адренорецепторів, проте залишається неясним, чи слугує селективність α_{1A} -підтипу єдиним і головним чинником, що впливає на хорошу переносимість лікування.

Услід за феноксибензаміном і празозинном, які раніше призначалися для лікування СНСШ/ДГПЗ, наразі в основному застосовують наступні п'ять α_1 -адреноблокаторів: альфузозину гідрохлорид (альфузозин), доксазозину мезилат (доксазозин), силодозин, тамсулозину гідрохлорид (тамсулозин) і теразозину гідрохлорид (теразозин).

Непрямі порівняння між α_1 -адреноблокаторами й обмежені прямі порівняння продемонстрували, що всі препарати цієї групи мають схожу ефективність при застосуванні відповідними дозами (Djavan B. et al., 2004). Хоча цілковите поліпшення стану може спостерігатися через кілька тижнів, виражена дія препаратів порівняно з плацебо проявляється вже в період від кількох годин до декількох

днів. У хворих із легкими, помірними й тяжкими СНСШ α_1 -адреноблокатори мають зіставну ефективність, виражену у відсотковому покращенні балів за шкалою IPSS (Michel M.C. et al., 1998).

У ході контрольованих досліджень встановлено, що застосування α_1 -адреноблокаторів зазвичай супроводжується зменшенням кількості балів за шкалою IPSS приблизно на 30-40% і підвищенням Q_{max} на 20-25% (Michel M.C. et al., 1998; Djavan B. et al., 2004). У відкритих дослідженнях виявлено покращення показників за шкалою IPSS до 50% і підвищення Q_{max} до 40%.

Прийом α_1 -адреноблокаторів супроводжується зменшенням симптомів як спорожнення, так і накопичення. У дослідженнях із періодом спостереження менше одного року встановлено, що розміри ПЗ не позначалися на ефективності прийому α_1 -адреноблокаторів. Разом із тим у дослідженнях із тривалим спостереженням α_1 -адреноблокатори були більш ефективними в пацієнтів із меншою (<40 мл) ПЗ (Boyle P. et al., 2001; Roehrborn C.G. et al., 2006, 2008, 2010).

Ефективність α_1 -адреноблокаторів є подібною у хворих різних вікових груп. Однак у тривалих дослідженнях (McConnell J.D. et al., 2003; Roehrborn C.G. et al., 2006, 2008, 2010) виявлено, що ці препарати не зменшують розміру ПЗ і не запобігають розвитку гострої затримки сечі, тому з часом декому з пацієнтів доведеться проводити хірургічне лікування. Незважаючи на це, зменшення симптоматики за шкалою IPSS і підвищення Q_{max} на тлі терапії α_1 -адреноблокаторами зберігається протягом як мінімум 4 років.

Вибір лікувальної тактики в пацієнтів зі СНСШ ґрунтується на:

- результатах обстеження;
- здатності методу лікування змінити діагностовані порушення;
- побажаннях хворого стосовно методу терапії;
- очікуваннях щодо швидкості початку дії лікування, його ефективності, виникнення побічних ефектів, якості життя та прогресування захворювання.

Згідно з результатами систематичного огляду α_1 -адреноблокатори не чинять негативного впливу на лібідо, забезпечують слабку позитивну дію на еректильну функцію, однак іноді можуть викликати порушення еякуляції (van Dijk M.M. et al., 2006).

У таблиці представлено диференційовану інформацію щодо методів консервативного, медикаментозного й хірургічного лікування, які містяться в клінічних рекомендаціях EAU з лікування ненейрогенних СНСШ у чоловіків. Треба звернути увагу на те, що поєднання методів лікування може супроводжуватися різними ефектами.

Модифікація способу життя з/без медикаментозного лікування зазвичай є методом першого вибору. Схема на рисунку 1 ілюструє алгоритм лікування чоловіків зі СНСШ відповідно до даних доказової медицини та профілів пацієнтів. Прийняття рішення щодо лікування залежить від результатів обстеження хворих. Варто звернути увагу на те, що побажання пацієнтів можуть впливати на вибір терапевтичного підходу.

Хірургічне лікування зазвичай показане пацієнтам із:

- рекурентною або рефрактерною затримкою сечі;
- нетриманням сечі внаслідок переповнення сечового міхура;
- рецидивом інфекції сечовивідних шляхів;
- каменями або дивертикулом сечового міхура;
- резистентною до терапії макроскопічною гематурією внаслідок ДГПЗ / збільшення ПЗ доброякісного генезу;
- дилатацією верхніх сечевих шляхів на тлі доброякісної простатичної обструкції з/без ниркової недостатності (абсолютні показання до операції, потреба в хірургічному втручанні), а також хворим, в яких не виявлено зменшення СНСШ і об'єму залишкової сечі на тлі консервативної або медикаментозної терапії (відносні показання до операції).

На вибір хірургічної техніки впливає:

- розміри ПЗ;
- наявність супутніх захворювань;
- здатність хворого витримати анестезію;
- побажання пацієнта;
- готовність хворого до зумовлених операцією побічних ефектів;
- забезпеченість необхідним хірургічним обладнанням;
- досвід хірурга.

Алгоритм хірургічного лікування відповідно до даних доказової медицини та профілів пацієнтів представлений на рисунку 2.

Отже, в арсеналі уролога наявний достатньо великий арсенал лікарських засобів, за допомогою яких можна ефективно і безпечно купірувати СНСШ на тлі ДГПЗ. Серед таких засобів особливої уваги заслуговують α_1 -адреноблокатори (тамсулозин) як препарати першої лінії терапії хворих із помірними і тяжкими СНСШ. Їх призначення супроводжується нівелюванням патологічної симптоматики в короткі строки, зведенням до мінімуму небажаних явищ, запобіганням розвитку ускладнень і підтриманням якості життя пацієнтів на високому рівні.

За матеріалами S. Gravas (Chair), J.N. Cornu, M.J. Drake, M. Gacci et al. EAU Guidelines on NonNeurogenic Male LUTS including Benign Prostatic Obstruction (2018).

Таблиця. Швидкість розвитку ефектів консервативного, медикаментозного і хірургічного лікування та їх вплив на основні параметри ненейрогенних СНСШ у чоловіків

Лікувальний підхід	Швидкість розвитку ефектів	СНСШ (IPSS)	Урофлоуметрія (Q_{max}), мл/с	Розмір ПЗ	Об'єм залишкової сечі	Прогресування захворювання	
Консервативна і медикаментозна терапія							
Динамічне спостереження, поведінкова терапія	Місяці	+	-	-	-	?	
Антагоністи α_1 -адренорецепторів	Дні	++	++	-	-/+	+++	
Інгібітори 5 α -редуктази	Місяці	+	++	+ - ++	-	+++	
Антагоністи мускаринових рецепторів	Тижні	++	-	-	+	-	?
Інгібітори ФДЕ 5-го типу (тадалафіл)	Дні	++	-/+	-	-/+	-	?
Антагоністи α_1 -адренорецепторів + інгібітори 5 α -редуктази	Дні	++	++	+ - ++	-/+	+++	
Антагоністи α_1 -адренорецепторів + антагоністи мускаринових рецепторів	Дні	++	++	-	-	-	?
Хірургічне лікування (після видалення катетера)							
ТУРПЗ-ТУІПЗ	Години	++++	++++	+++	+++	+++	++++
Відкрита простатектомія	Години	++++	++++	++++	++++	++++	
ТУМТ	Тижні	+++	+++	++	++	+++	
TUNA	Тижні	+++	+++	++	+	+	++
Енуклеація і резекція ПЗ гольмієвим лазером	Години	++++	++++	++++	++++	++++	
Калій-титаніл-фосфатний/зелений лазер	Дні	+++	+++	+++	+++	+++	
Діодний лазер	Години	+++	+++	+++	+++	+++	
Вапоризація, вапорезекція і вапоенуклеація за допомогою тулієвого лазера	Години	+++	+++	+++	+++	+++	
Простатичні стенти	Години	++	++	-	+++	-	?

Примітки: «-» – відсутність впливу; «+» – слабкий вплив; «++» – помірний вплив; «+++» – сильний вплив; «++++» – дуже сильний вплив; «?» – невідомо.

Сучасні стандарти лікування раку передміхурової залози

Шістнадцятого листопада в Національному інституті раку (м. Київ) відбулася науково-практична конференція «Сучасні стандарти лікування раку передміхурової залози». Захід був приурочений до всесвітньої акції Movember, або «Вусатий листопад», яка має на меті привернути увагу світової спільноти до проблеми раку передміхурової залози (РПЗ).



З вітальною промовою до учасників конференції звернувся голова ГО «Спілка онкоурологів України», завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку (НІР), доктор медичних наук, професор Едуард Олександрович Стаховський. Розповідаючи про акцію «Вусатий листопад», Едуард Олександрович наголосив на важливості діагностики РПЗ на початкових стадіях захворювання.



Старший науковий співробітник науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології НІР, кандидат медичних наук Юрій Васильович Вітрук виступив із доповіддю «Епідеміологія раку передміхурової залози».

— Згідно зі статистичними даними, захворюваність на РПЗ у світі постійно зростає. Так, якщо

у 2008 р. зареєстровано 899 тис нових випадків захворювання та 258 тис смертей від цієї патології, то, за прогнозами експертів, до 2030 р. ці показники збільшаться до 1,7 млн та 499 тис випадків відповідно. Найвищий рівень захворюваності на злоякісні новоутворення ПЗ зареєстровано у США, Новій Зеландії та Австралії, хоча показники смертності в цих країнах є найнижчими, що пояснюється насамперед раннім виявленням РПЗ. Що стосується України, то у структурі захворюваності на злоякісні новоутворення в чоловіків РПЗ посідає 2-ге місце, у структурі смертності — 3-тє. За даними Національного канцерреєстру, у 2002 р. зареєстровано 5225 випадків вперше виявленого РПЗ, а вже у 2017 р. цей показник становив 7065 випадків. Щороку ця патологія стає причиною смерті 3 тис чоловіків (середній показник), а у 2017 р. зареєстровано 3240 летальних випадків.

Необхідно зазначити, що спостерігається тенденція до збільшення кількості випадків виявлення РПЗ на початкових стадіях: станом на 2017 р. на I-II стадії захворювання діагностують приблизно в 43% хворих, на III стадії — у 22%, на IV — у 21%, не вдається встановити діагноз у 12% випадків. Середня 5-річна виживаність пацієнтів із РПЗ становить майже 45%. Тривалість життя пацієнта після встановлення діагнозу «рак передміхурової залози» залежить від стадії, на якій виявили захворювання, і, відповідно, від результатів терапії, а саме: чи хворого буде виліковано за допомогою радикальних методів, чи він отримуватиме лише паліативну та симптоматичну терапію.

Таким чином, враховуючи тенденцію до зростання захворюваності на РПЗ, надзвичайно важливо є рання діагностика цієї патології шляхом впровадження скринінгових програм для чоловіків із груп ризику.

Про організацію скринінгу РПЗ докладно розповів професор Е.О. Стаховський.

— Скринінг — це дослідження з метою виявлення осіб із високою ймовірністю наявності певної патології, аби запобігти розвитку захворювання та його ускладненням. Варто зазначити, що досі не розроблено універсального методу ранньої діагностики РПЗ, тому питання скринінгу цього захворювання залишається дискусійним. Основними методами діагностики злоякісних новоутворень ПЗ є: пальцеве ректальне дослідження, визначення рівня простат-специфічного антигена (ПСА) та біопсія ПЗ. Пряму кореляцію між рівнем ПСА у крові та об'ємом пухлини ПЗ встановив Т.А. Stamey ще у 1987 році. Застосування цього тесту покращило діагностику злоякісних новоутворень ПЗ на 32-37,5%. Так, завдяки впровадженню клінічних настанов із проведення тесту на ПСА в період із 1984 по 2005 рік частка хворих, в яких на момент встановлення діагнозу пухлина виходила за межі залози, знизилася з 79,3 до 24,7%, а середній вік пацієнтів зменшився з 72,2 року в 1988-1989 рр. до 67,2 року в 2004-2005 рр. (Siegel R.L. et al., 2014).

Вивчення впливу визначення рівня ПСА на результати лікування пацієнтів із РПЗ здійснювалось у численних рандомізованих дослідженнях. Найбільш інформативні — PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial), яке проводилось у США, та ERSPC (The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer), яке проводилось у Бельгії, Нідерландах, Швейцарії, Франції, Італії, Іспанії та Швеції за участі загалом 162 388 осіб. Згідно з опублікованими даними дослідження PLCO, через 7, 13 та 15 років спостереження не виявлено відмінності показників смертності між контрольною групою та групою скринінгу (Andrigole G.L. et al., 2012). Водночас аналіз результатів дослідження ERSPC встановив, що скринінг, заснований на визначенні рівня ПСА, забезпечив зниження смертності від РПЗ на 20% (p=0,04) при медіані спостереження 9 років (Shroder F.H. et al., 2012).

За допомогою скринінгових програм локалізовану форму РПЗ діагностовано у 82% пацієнтів, регіонарну — у 10%, рак із віддаленими метастазами у лімфатичних вузлах — у 4%; при цьому 5-річна виживаність пацієнтів із локалізованою та регіонарною формами раку становила майже 100%, за наявності віддалених метастазів — 29,3% (Siegel R.L. et al., 2017).

Слід звернути увагу на те, що, крім безумовних переваг, скринінг має також певні недоліки. Згідно з даними дослідження ERSPC, біопсію ПЗ призначають тоді, коли пороговий рівень ПСА дорівнює 2,5-4,0 нг/мл, при цьому хибно позитивний показник рівня ПСА становив 80%, що свідчить про гіпердіагностику РПЗ (Shroder F.H. et al., 2009). Крім цього, після біопсії ПЗ у перші 35 днів 43,6% пацієнтів скаржилися на біль, 17,5% — лихоманку, 65,8% — гематурію, 36,8% — наявність домішок крові в калі та 92,6% — гемоспермію (Rosario D.J. et al., 2008).

Безперечно, проведення скринінгу груп ризику — це дуже важливо. Однак доцільним є також пошук ефективних засобів профілактики РПЗ. Канцерогенез у ПЗ — результат тривалого молекулярного процесу (Gonzalzo L.M. et al., 2003). Передракові стани, які передують розвитку РПЗ, такі як дисплазія ПЗ, атипова простатична ацинарна проліферація або інтраепітеліальна неоплазія, можуть тривати дуже довго (Espetein J.I. et al., 2006). У пацієнтів із супутніми захворюваннями профілактика РПЗ дозволяє уникнути розвитку злоякісного процесу або його уповільнити. В аспекті використання з профілактичною метою дедалі більшу увагу привертає вплив інгібіторів 5- α -редуктази на розвиток злоякісних новоутворень ПЗ. Адже відомо, що РПЗ — це андроген-залежна пухлина, а використання антиандрогенних препаратів гальмує перетворення тестостерону в дигідротестостерон, що відіграє важливу роль у запобіганні розвитку дисплазії та онкологічної патології. Доведено, що на тлі їх застосування ризик розвитку РПЗ знижується на 30%, а низькоагресивного РПЗ — на 43%.

Таким чином, прогресуюче зростання захворюваності на РПЗ та смертності внаслідок цієї патології, пізня діагностика й висока вартість лікування зумовлюють необхідність впровадження індивідуального скринінгу та профілактики злоякісних новоутворень ПЗ.



Із доповіддю «Сучасна стратегія лікування раку передміхурової залози» виступив старший науковий співробітник науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології НІР, кандидат медичних наук Олександр Едуардович Стаховський.

— Згідно з оновленими даними Національного канцерреєстру, в Україні смертність протягом 1-го року після діагностування РПЗ становить 17%, локалізований рак на ранніх стадіях діагностують у 43,7% хворих, метастатичний рак — у 21,1%. Для порівняння — у США ці показники становлять 79 та 5% відповідно.

Виділяють 5 основних груп пацієнтів із РПЗ:

- із дуже низьким ризиком (стадія T1c за TNM, в яких індекс за гістологічною шкалою Глісона <6, рівень ПСА <10 нг/мл);
- із низьким ризиком (стадія T1-T2a, індекс за шкалою Глісона <6 балів, рівень ПСА <10 нг/мл);
- із середнім ризиком (стадія T2b-T2c, індекс за шкалою Глісона 7 балів, рівень ПСА 10-20 нг/мл);
- із високим ризиком (стадія T3a, індекс за шкалою Глісона 7 балів, рівень ПСА >20 нг/мл);
- із дуже високим ризиком (індекс за шкалою Глісона 8-10 балів, рівень ПСА >20 нг/мл).

Вибір основних підходів у лікуванні конкретного пацієнта залежить від групи ризику, до якої хворий належить. Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів (EAU-2017) у пацієнтів груп дуже низького та низького ризику можна проводити активне спостереження та фокальну терапію, груп середнього та високого ризику — радикальну простатектомію, променевою та гормонотерапію, групи дуже високого ризику — гормонотерапію та хіміотерапію.

Тактика активного спостереження хворих на РПЗ полягає в моніторингу перебігу захворювання з ініціацією лікування в разі його прогресування, яке проявляється збільшенням об'єму ПЗ, підвищенням рівня ПСА та збільшенням індекса за шкалою Глісона. Ця методика була розроблена для того, щоб уникнути «надмірного» лікування, яке доволі часто проводилося таким пацієнтам.

Фокальна терапія передбачає прицільний вплив на пухлину. До методів фокальної терапії належать сфокусований ультразвук високої інтенсивності, кріотерапія та використання лазерних технологій. Але дотепер дані про віддалені результати застосування цих технологій відсутні, тому їх не включено у стандартизовані протоколи терапії РПЗ.

У лікуванні злоякісних новоутворень ПЗ широко використовується променева терапія. Сьогодні доступні 2 основні методики: зовнішня і внутрішня (брахітерапія). Перша методика включає променевою терапію під візуальним контролем (Image Guided Radiation Therapy — IGRT) і променевою терапію з модульованою інтенсивністю (Intensity Modulated Radiation Therapy — IMRT). Треба зазначити, що спостерігається тенденція до зменшення тривалості курсу лікування та збільшення разової дози опромінення, що дозволяє скоротити термін перебування пацієнта у стаціонарі та дещо знизити вартість лікування. Брахітерапія передбачає імплантацію в товщу тканини пухлини радіоактивних речовин, які поступово розпадаються й чинять тривалий вплив на новоутворення. Для цього використовують низькодозові (Lower Dose Rate — LDR) імплантати та високодозові (Higher Dose Rate — HDR) інтрастатити. Проте ця методика не набула широкого поширення в Україні.

Радикальну простатектомію виконують за однією з трьох методик — відкритим, лапароскопічним та робот-асистованим доступом. На підставі результатів рандомізованих досліджень, в яких проводилося порівняння рівня тримання сечі, сексуальної функції та частоти періопераційних ускладнень у разі використання зазначених методик, ці показники були подібними (Yaxley J.W. et al., 2016). Отже, доведено, що якість життя пацієнта в подальшому не залежить від методу проведення радикальної операції, натомість навика та досвід хірурга відіграють визначальну роль.

Вплив тестостерону на РПЗ ще в 1941 р. вперше довів американський хірург-онколог та фізіолог Чарльз Брентон Хаггінс, який у 1966 р. був удостоєний Нобелівської премії за вагомий внесок у розвиток гормональної терапії. Зниження рівня тестостерону можна досягти шляхом хірургічної чи медикаментозної кастрації в комбінації з антиандрогенами. Останні в монорежимі або поєднанні з променевою терапією застосовують при локалізованому раку середнього та високого ризику, а також у разі місцевопоширеного злоякісного процесу в ПЗ. Зокрема, препарат Кстанді (ензалутамід) призначають дорослим чоловікам із метастатичним кастраційно-резистентним РПЗ, в яких захворювання прогресує під час або після хіміотерапії, що включала доцетаксел. Препарат Кстанді пригнічує ріст пухлини ПЗ, а також може інгібувати загибель клітин і забезпечувати регресію пухлини. Зокрема, середній час підвищення рівня ПСА, що свідчить про прогресування захворювання,

становив 8,3 міс у пацієнтів, які отримували ензалутамід, та 3 міс – у хворих із групи плацебо. Таким чином, використання антиандрогенів подовжує життя пацієнтів навіть із поширеним РПЗ.

Оптимальний алгоритм лікування злоякісних новоутворень ПЗ високого ризику має включати радикальну простатектомію з подальшими гістологічною верифікацією та стадіюванням захворювання, а також, за необхідності, доповнюватись ад'ювантною терапією, яка передбачає променеви та гормональну терапію антиандрогенними препаратами. На пізніх стадіях захворювання необхідно проводити сальважне лікування за допомогою заочеревинної лімфодисекції, променевої та хіміотерапії.

Професор Е.О. Стаховський представив ще одну програму доповідь, присвячену аспектам діагностики та принципам лікування біохімічного рецидиву РПЗ.

– Рецидив РПЗ після первинної простатектомії виникає протягом 10 років у 20-30% пацієнтів (Freedland S.I. et al., 2003), після променевої терапії – протягом 5 років приблизно у 53% пацієнтів (Chism D.S. et al., 2004). Медіана часу до виникнення біохімічного рецидиву становить 2-3 роки. Середній час від виникнення біохімічного рецидиву до формування метастазів (у 34% пацієнтів) становить 8 років, а час від появи метастазів до смерті – приблизно 5 років. Рецидив РПЗ здебільшого має безсимптомний перебіг, його діагностують за даними аналізу крові на ПСА (основний показник рецидиву). Результати скінтиграфії є запізненими, цей метод найбільш інформативний тоді, коли в пацієнта вже наявні деструктивні зміни в кістках. Для діагностики локального рецидиву використовують комп'ютерну томографію (КТ) та магнітно-резонансну томографію. Як локальний, так і віддалений (метастатичний) рецидив можна діагностувати за допомогою позитронно-емісійної КТ (ПЕТ-КТ).

Основними підходами до ведення пацієнтів із ПСА-рецидивом РПЗ є: динамічний нагляд, сальважне місцеве лікування з метою ерадикації всіх пухлин та паліативна гормонотерапія. Динамічне спостереження можна рекомендувати у хворих з очікуваною тривалістю життя понад 8 років, індексом за шкалою Глісона <7, біохімічним рецидивом, який виник більш ніж через 2 роки після радикального лікування, а також якщо час до підвищення рівня ПСА вдвічі становить >10 місяців.

Ретельно відібраним пацієнтам після радикальної простатектомії з підвищеним рівнем ПСА внаслідок локального рецидиву можна проводити сальважну променеви терапію в дозі >64 Гр. Після закінчення лікування значуще зниження рівня ПСА спостерігається в 60-90% хворих, однак протягом наступних 5 років ПСА-рецидив виникає в 10-45% випадків. Показаннями для сальважного місцевого лікування після опромінення є локальний рецидив, обмежений капсулою ПЗ, у пацієнтів без метастазів з очікуваною тривалістю життя понад 10 років та рівнем ПСА <10 нг/мл. Найбільш вивченим методом сальважної терапії вважається радикальна простатектомія. Проте вона асоційована зі значними технічними труднощами, зумовленими променевим фіброзом, що підвищує ризик хірургічних ускладнень. Зокрема, частота пошкодження прямої кишки становить 1,5-15%, стриктури везикоуретрального анастомозу розвиваються в 1,5-30% пацієнтів, нетримання сечі різного ступеня реєструється майже в 64% хворих. Однак загалом віддалені результати сальважної радикальної простатектомії задовільні: 10-річна виживаність без ПСА-прогресування становить 33-44%, виживаність без клінічного прогресування – 42-81%, канцер-специфічна виживаність – 60-87%.

Паліативна гормонотерапія рекомендована пацієнтам із біохімічним рецидивом РПЗ, в яких неможливе проведення динамічного нагляду та радикальної сальважної терапії. Для цього використовують антиандрогенні препарати. Зокрема, препарат Кстанді продемонстрував статистично значущу перевагу за показниками загальної виживаності пацієнтів, які його приймали, порівняно з контрольною групою. Так, медіана загальної виживаності становила 18,4 міс на тлі терапії препаратом Кстанді та 13,6 міс – у контрольній групі. Крім покращення загальної виживаності на користь ефективності Кстанді свідчать основні другорядні критерії оцінки – показники динаміки змін рівня ПСА, рентгенологічні дані, виживаність без прогресування і час до виникнення першого ускладнення з боку кісткової тканини, які статистично значуще відрізнялися від таких на тлі застосування плацебо.

Отже, після радикальної простатектомії або первинної променевої терапії необхідно в конкретного

пацієнта слід оцінити ризик рецидиву й метастазування для вибору оптимальної тактики лікування.

З проблематикою кастраційно-резистентного РПЗ (КРРПЗ) та сучасними підходами до його лікування ознайомив присутніх **старший науковий співробітник науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології НІР, кандидат медичних наук Юрій Васильович Вітрук.**

– Пацієнти з локалізованим РПЗ високого ризику та метастатичним раком мають несприятливий прогноз. Паліативна антиандрогенна терапія, що призводить до гормональної кастрації, забезпечує тільки тривалу ремісію, у таких випадках розвиток кастраційно-резистентного синдрому є неминучим.

Діагноз КРРПЗ встановлюють у разі кастраційного рівня тестостерону <50 нг/дл, або 1,7 нмоль/л, та за наявності біохімічної прогресії (3 послідовні визначення підвищеного рівня ПСА з інтервалом не менше тижня, у результаті чого рівень ПСА перевищує 2 нг/мл) або радіологічної прогресії (поява ≥ 2 кісткових вогнищ за даними остеосцинтиграфії, нових вогнищ у м'яких тканинах чи збільшення їх розмірів).

Виживаність хворих на КРРПЗ без клінічних симптомів та метастазів із підвищеним рівнем ПСА становить 24-27 міс, за наявності мінімальної кількості метастазів – 16-18 міс, масивного метастатичного ураження – 9-12 міс; клінічних симптомів та мінімальної кількості метастазів – 14-16 міс, множинних метастазів – 9-12 місяців.

Дотепер у лікарів немає однієї думки щодо вибору препарату для збільшення виживаності пацієнтів із КРРПЗ. З точки зору базових принципів медикamentозної терапії в онкології, якщо результати проспективних досліджень відсутні або препарати за своєю терапевтичною ефективністю еквівалентні, першим призначають препарат із найбільш високим профілем безпеки.

За результатами оцінки показників виживаності, які враховують при виборі лінії терапії, свою перевагу продемонстрував ензалутамід (Кстанді). На тлі його застосування медіана загальної виживаності хворих на КРРПЗ становила 35,3 міс, зазначалося також зниження ризику смерті на 23%. Препарат Кстанді рекомендовано використовувати в пацієнтів, в яких досягнуто хорошу відповідь на гормональну терапію (>12 міс); за наявності мінімальних симптомів; при низькому та середньому ступені вираженості метастатичного процесу; перебігу захворювання, що повільно прогресує; неможливості проведення поліхіміотерапії, а також під час лікування доцетакселом при гормончутливому РПЗ. У пацієнтів із цими показаннями також можна застосовувати абіратерон. Доцетаксел доцільно призначати хворим із нетривалою відповіддю на гормональну терапію (<12 міс), вираженими симптомами, множинними метастазами, швидким прогресуючим захворюванням, вісцеральними метастазами.

Вибір оптимальної терапії також залежить від визначення індивідуального профілю токсичності. Треба зазначити, що препарат Кстанді набагато краще переноситься пацієнтами: слабкість розвивалась у 36% хворих, діарея – у 16%, набряки – у 11%, у той час як ці показники для доцетакселу становили 53; 32 та 19% відповідно, а для абіратерону – 39; 22 та 31% відповідно (Tannock et al., 2004; Ryan et al., 2015; Ryan et al., 2013).

Отже, оптимальну методику лікування КРРПЗ необхідно підбирати індивідуально для кожного конкретного пацієнта, урахувавши дані об'єктивного обстеження, ступінь вираженості злоякісного процесу, а також індивідуальну переносимість призначеного препарату.



Стандартам гормональної терапії РПЗ присвятив свою доповідь **провідний науковий співробітник ДУ «Інститут урології НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Сергій Миколайович Шамраєв.**

– У 1941 р. Чарльз Брентон Хагінс довів, що рівень тестостерону в крові знижується на тлі застосування стильбестролу. Цей препарат має виражений естрогенний ефект. Так розпочала свій розвиток антиандрогенна терапія (androgen deprivation therapy, ADT), спрямована на пригнічення тестостерону. Згодом було виділено та синтезовано лютеїнізуючий рилізінг-гормон (ЛРГ), агоністи якого спричиняли секрецію гонадотропних гормонів гіпофіза та значне зниження рівня тестостерону в крові. Водночас їм була

притаманна низька токсичність. Використання цих препаратів забезпечувало медикаментозну кастрацію в чоловіків шляхом гіперстимуляції та поступового виснаження рецепторів до гонадотропного рилізінг-гормону, що зумовлювало зниження продукції тестостерону в яєчках. Сьогодні вже синтезовано понад 3 тис суперактивних аналогів ЛРГ. Серед них найбільш широко застосовують трипторелін, лейпролід, бусерелін і гозерелін. Активність цих препаратів у 50-100 разів перевищує активність ЛРГ.

Головна мета гормональної терапії РПЗ – збільшення виживаності без рецидивів захворювання чи його прогресування та зменшення кількості ускладнень. Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів (EAU-2018) гормональна терапія в лікуванні метастатичного РПЗ показана при пухлинах M+ чи N+ M0 стадії за TNM, місцевопоширеному злоякісному процесі на стадії T3-T4 за TNM, а також за наявності вираженої симптоматики, якщо рівень ПСА становить >25 нг/мл, а індекс за гістологічною шкалою Глісона >6. У разі РПЗ стадії T1b-T2b за TNM гормонотерапія показана пацієнтам із вираженою симптоматикою, в яких є протипоказання для використання радикальних методів лікування. Таким чином, гормональна терапія – це основний метод лікування РПЗ на пізній стадії.

Цільовий рівень тестостерону в крові становить 15-16 нг/дл, цей показник еквівалентний такому при білатеральній орхіектомії. Збільшення цих показників може призвести до прогресування захворювання. Саме тому на початку лікування надзвичайно важливим є визначення рівня не лише ПСА, а й тестостерону в крові протягом кожних 3 місяців. Це допоможе своєчасно встановити рецидив захворювання, скоригувати медикаментозну терапію і таким чином запобігти подальшому прогресуванню захворювання. Доведено, що в пацієнтів із рівнем тестостерону в крові <32 нг/дл середня виживаність без прогресування становить 137 міс за умови відсутності раптового «стрибка» його показників, та 88 міс – якщо спостерігався такий «стрибок» показників (Morote I., 2007). Необхідно зазначити, що різке збільшення рівня тестостерону в крові асоціюється з підвищенням ризику смерті в 1,33 раза (Perihalo M. et al., 2008).

Згідно з результатами рандомізованих досліджень використання агоністів і антагоністів ЛРГ (медикаментозна кастрація) та білатеральна орхіектомія (хірургічна кастрація) є оптимальними та однаково ефективними методами лікування пацієнтів із РПЗ.

За даними Національної онкологічної мережі (NCCN) США (2017), у пацієнтів із метастазами максимальна андрогенна блокада не забезпечує додаткових ефектів, якщо порівняти тільки з кастрацією. Терапія антиандрогенами має передувати або проводитись одночасно із застосуванням агоністів ЛРГ. Тривалість цієї терапії має становити щонайменше 7 днів у пацієнтів із метастазами, які мають ризик «феномену спалаху» пухлини при монотерапії аналогом гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) лейпрореліном (Елігард). Монотерапія антиандрогенами є менш ефективною проти медикаментозної чи хірургічної кастрації, тому не рекомендована.

Є різні схеми гормонотерапії для використання як у монорежимі, так і в поєднанні з іншими методами. Пацієнтам із вперше виявленими метастазами, яким можна проводити хіміотерапію, рекомендована кастрація в комбінації з доцетакселом. Згідно з останніми рекомендаціями ця методика лікування вважається першою лінією терапії в таких хворих. Якщо пацієнти відмовляються від цієї схеми лікування або їм не рекомендована хіміотерапія, треба проводити хірургічне лікування в поєднанні з кастрацією і терапією сучасними антиандрогенними препаратами. Їх призначають хворим для зниження ризику «феномену спалаху» пухлини протягом 4 тиж одночасно з введенням аналога ГнРГ (Елігард) чи за 7 днів до його ін'єкції за наявності у хворого симптомів (Moret N. et al., 2017). З точки зору ефективності застосування, добре зарекомендували себе абіратерон і ензалутамід (Кстанді). Доведено, що препарат Кстанді добре переноситься пацієнтами, а також збільшує загальну виживаність та уповільнює прогресування захворювання.

Отже, золотим стандартом медикаментозної кастрації залишається використання аналогів ГнРГ (Елігард), до них після розвитку кастраційної резистентності необхідно додати антиандрогени II покоління – ензалутамід (Кстанді) чи абіратерон.

Підготувала **Роксоляна Щеглюк**

Урогенитальные инфекции: междисциплинарный подход

Под таким названием 2-3 ноября в Киеве состоялся научный симпозиум с международным участием, организованный ГУ «Институт урологии НАМН Украины» и общественной организацией «Всеукраинская ассоциация врачей» под эгидой Министерства здравоохранения и Национальной академии медицинских наук Украины. Участники форума обсудили актуальные темы современной урологии – антибиотикотерапия в условиях возрастающей бактериальной резистентности, альтернативные подходы к лечению и профилактике инфекций мочевыводящих путей (ИМП), урогенитальные инфекции у женщин.



В приветственном слове к участникам симпозиума глава оргкомитета заведующий кафедрой урологии НМУ им. А.А. Богомольца, заведующий отделом воспалительных заболеваний ГУ

«Институт урологии НАМН Украины» (г. Киев) доктор медицинских наук, профессор С.П. Пасечников акцентировал внимание на широко представителем форуме. Он отметил, что проблема ИМП является весьма актуальной и хорошо знакомой темой, которая требует междисциплинарного обсуждения с врачами-терапевтами, семейными врачами, акушерами-гинекологами, врачами функциональной и лабораторной диагностики и некоторыми другими специалистами. Именно поэтому организаторами был выбран междисциплинарный формат обсуждения важнейших практических тем.

Актуальность проблемы обусловлена широкой распространенностью ИМП во всем мире. Кроме того, расширение знаний о микробиоме человека сформировало новые вопросы: нужно ли избавляться от бактерий при отсутствии клинических проявлений заболевания; является ли бактериурия признаком патологии; насколько необходимо профилактическое применение антибиотиков при подготовке к хирургическим вмешательствам; какие специалисты должны лечить урогенитальные инфекции; существуют ли альтернативные антибиотикам методы борьбы с инфекционным процессом.

С.П. Пасечников отметил, что нынешний симпозиум призван дать ответы клиницистам на многие из этих вопросов.



Доклад руководителя клиники урологии, детской урологии и андрологии Гисенского университета им. Юстуса Либиха (Германия) профессора Флориана М.Е. Вагенленера (Florian M.E. Wagenlehner) «Смена парадигм ведения пациентов с острым циститом» представил доктор медицины Жажонгир Ф. Алиджанов.

В соответствии с определением Европейской ассоциации урологов (EAU), неосложненный цистит рассматривается как острое, спорадическое или рецидивирующее воспаление мочевого пузыря, которое наблюдается у женщин без структурных и функциональных нарушений мочевого тракта, болезней почек и сопутствующих заболеваний, способных привести к более тяжелому исходу.

Клинический диагноз неосложненного цистита может быть установлен с высокой вероятностью на основании наличия ирритативных симптомов мочеиспускания (дизурия, частые позывы и urgency) при отсутствии отделяемого из влагалища или раздражения. Докладчик подробно изложил принцип оценки степени выраженности симптомов острого неосложненного цистита на основании анкеты Acute Cystitis Symptom Score (ACSS).

В последние годы была изменена парадигма стерильности мочи, в связи с чем пересмотрены рекомендации EAU относительно лечения бессимптомной бактериурии. В настоящее время признано, что при обнаружении бессимптомной бактериурии назначение терапии требуется только определенным категориям пациентов: больным при подготовке к урологическим вмешательствам, лицам с неконтролируемым сахарным диабетом и беременным.

С глобальной проблемой роста бактериальной резистентности связано изменение взглядов экспертов на целесообразность лечения неосложненных ИМП, в частности цистита. Докладчик привел результаты исследований, свидетельствующие об эпидемиологических последствиях применения антибиотиков. Использование антибактериальных препаратов приводит к значительному повышению резистентности большинства уропатогенов. В настоящее время считается нецелесообразным применение цефалоспоринов и фторхинолонов в терапии цистита. Они показаны в случаях, когда возбудитель чувствителен только к этим препаратам. Наименее выражены последствия применения так называемых старых антибиотиков – фосфомицина, нитрофурантоина, пивмециллина. На сегодняшний день лучшим выбором при лечении острого цистита признано назначение фосфомицина в дозе 3 г однократно.

Согласно руководству EAU по ведению пациентов с ИМП, женщинам с острым неосложненным циститом рекомендованы в качестве препаратов первой линии нитрофурантоин 100 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней, или фосфомицин 3 г однократно, или пивмециллин 400 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней. Альтернативные схемы лечения могут включать в себя триметоприм-сульфаметоксазол (при уровне резистентности *Escherichia coli* <20%) 160/800 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней, или фторхинолоны, или β-лактамы антибиотиков. При этом эксперты EAU отмечают, что к фторхинолонам в некоторых регионах наблюдается высокая устойчивость микроорганизмов, а эффективность β-лактамов ниже, чем других препаратов, что требует пристального наблюдения за состоянием больных. В случаях наличия у пациентки гипертермии, боли в боку, симптомов интоксикации и прочих следует рассмотреть альтернативный диагноз (пиелонефрит или осложненная ИМП) и назначить соответствующее лечение.

Учитывая проблемы, возникающие при применении антибиотиков, некоторыми исследователями начато изучение эффективности противовоспалительных препаратов в купировании симптомов острого неосложненного цистита. В докладе представлены результаты исследований (Gágyor I. et al., 2015; Bleidorn J. et al., 2016), в которых сравнивали эффективность ибупрофена (400 мг 3 раза в сутки) и фосфомицина (3 г однократно).

Многими специалистами в качестве альтернативного варианта лечения неосложненных ИМП рассматривается фитотерапия. В исследовании (Stange R. et al., 2017), организованном с целью сравнения эффективности комбинированного лекарственного средства растительного происхождения (трава настурции – *Tropaeoli majoris*

и корень хрена обыкновенного – *Armoracia rusticanae*) и антибиотика ко-тримоксазола при остром неосложненном цистите, была продемонстрирована сопоставимая эффективность исследуемых препаратов.

В течение многих лет в качестве эффективного средства при лечении неосложненного цистита рекомендовал себя фитониринговый препарат Канефрон® Н (компания «Бионорика СЕ», Германия). Этот препарат содержит траву золототысячника, корень любистка и листья розмарина в равных пропорциях. Его действующее вещество представляет собой специальный экстракт BNO 1040, стандартизированный по содержанию ключевых биологически активных веществ входящих в его состав лекарственных растений.

Преимущества Канефрона Н по сравнению с антибиотиками доказаны в ряде исследований. Так, в эксперименте A. Gessner (2016) с использованием мышиных моделей продемонстрировано, что в отличие от фосфомицина и нитрофурантоина Канефрон® Н не влияет на состав кишечной микрофлоры даже при десятикратном превышении дозы.

Противовоспалительный эффект Канефрона Н обусловлен свойством экстракта BNO 2103 в зависимости от концентрации ингибировать синтез простагландина E₂, а также выделение макрофагами провоспалительных цитокинов – интерлейкинов ИЛ-1β и ИЛ-6. Кроме того, это соединение блокирует неспецифическую активацию комплемента и липоксигеназы с последующим угнетением синтеза лейкотриенов. В эксперименте *in vivo* было показано, что экстракт BNO 2103 способствует существенному снижению чувствительности к боли вследствие циклофосамид-индуцированного цистита даже в самой низкой тестируемой дозе. Также доказано (Бреннелль и соавт., 2012) наличие спазмолитического действия препарата Канефрон® Н на сократимость изолированного мочевого пузыря. На сегодняшний день в исследованиях *in vitro* и *in vivo* доказан антиадгезивный эффект Канефрона Н. Так, снижение адгезии *E. coli* к клеткам мочевого пузыря на 61% под воздействием этого препарата было продемонстрировано в исследовании *in vitro* (Кюнсте и соавт., 2013).

Далее в докладе были представлены результаты рандомизированного контролируемого двойного слепого мультицентрового международного исследования Can UTI-7, в котором сравнивали эффективность применения Канефрона Н и фосфомицина триметамола у пациенток с острой неосложненной ИМП (рис. 1). В исследование вошли женщины (n=659) в возрасте 18-70 лет с типичными симптомами впервые диагностированного острого цистита и суммой >6 баллов оценки трех основных симптомов ИМП (дизурия, поллакиурия, urgentные позывы к мочеиспусканию). В соответствии с дизайном исследования пациентки группы Канефрона Н (n=325) получали в течение 7 дней данный препарат и одну

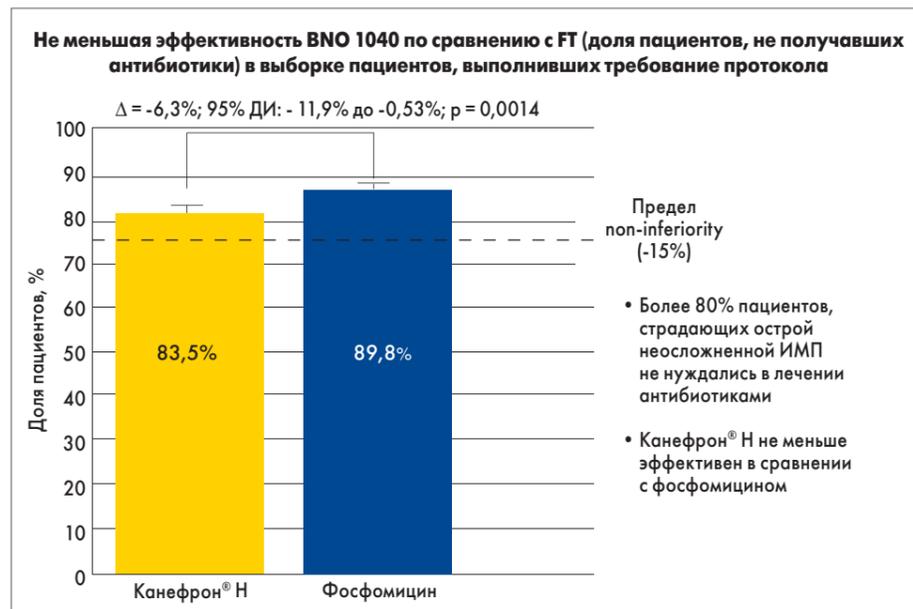


Рис. 1. Доля пациентов, не получавших антибиотики, в выборке участников исследования

дозу плацебо фосфомицина; участниці групи фосфомицина (n=334) приймали антибіотик (3 г) однократно і плацебо, імітуюнше Канефрон® Н, на протязі 7 днів. С целью определения наличия рецидива контрольное обследование проводили через 30 дней после даты последнего приема препаратов (38-й день). В качестве первичной конечной точки определяли долю пациентов, дополнительно получавших антибиотика для лечения острых неосложненных ИМП на протяжении исследования (1-38-й дни). Вторичные конечные точки включали оценку согласно анкете ACSS на 4-й, 8-й и 38-й день; наличие бактериурии и лейкоцитурии, подтвержденных бактериальным посевом мочи при каждом визите.

Согласно полученным результатам, 83,5% пациентов в группе Канефрона Н и 89,8% – в группе фосфомицина трометамола не получали дополнительной антибиотикотерапии. Таким образом, при лечении острого неосложненного цистита Канефрон® Н был не менее эффективным, чем антибиотик, с 6,3% пределом не меньшей эффективности (non-inferiority) при возможных 15%. Результаты опроса по шкале ACSS показали тенденцию к снижению тяжести симптомов цистита, а также повышение качества жизни на фоне терапии Канефроном Н. Эти результаты были сопоставимы с аналогичными показателями у пациентов, лечившихся фосфомицином. Снижение среднего балла выраженности симптомов инфекции на 4-й день было несколько выше в группе фосфомицина, но сопоставимым в конце лечения и на протяжении дальнейшего наблюдения. Частота побочных эффектов была сопоставимой в обеих группах: 15,1% при приеме Канефрона Н и 12,9% – при приеме фосфомицина трометамола. Нежелательные явления главным образом были обусловлены нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота, боль в животе). При этом отмечено, что гастроинтестинальные расстройства реже наблюдались в группе Канефрона Н (4%) по сравнению с антибиотиком (6,6%). Исследователи пришли к выводу, что Канефрон® Н является эффективной альтернативой антибиотикам в лечении острого неосложненного цистита (уровень доказательности Ib). Его применение может способствовать значительному уменьшению использования антибиотиков в амбулаторных условиях.

Подводя итог вышеизложенному, **Ж.Ф. Алиджанов** подчеркнул, что антибактериальная терапия остается рекомендуемой опцией лечения ИМП, однако следует взвешенно подходить к выбору препарата при неосложненном течении заболевания. Таким образом, фитотерапия является эффективным альтернативным вариантом лечения, способствующим предупреждению роста антибиотикорезистентности.



Ректор государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (г. Минск), доктор медицинских наук, профессор Д.М. Ниткин в своем выступлении

подробно остановился на теме уросепсиса.

Согласно определению EAU, уросепсис – это угрожающая жизни полиорганная недостаточность, вызванная неуправляемым ответом хозяина на инфекцию, исходящую из мочевого тракта и/или мужских половых органов.

Факторы риска развития уросепсиса:

- неадекватное ведение больных пиелонефритом, острым простатитом, эпидидимитом и пр.;
- нерациональная антибиотикотерапия;
- нарушение уродинамики (мочекаменная болезнь, аномалии развития мочевыводящих путей);
- эндоскопические манипуляции;
- инфекции, обусловленные формированием биопленок («биофильм-инфекция», госпитальная инфекция);
- иммунодефицитные состояния;
- химиотерапия;
- прием кортикостероидов;
- состояние после трансплантации органов;
- сопутствующие заболевания (сахарный диабет);
- пожилой возраст.

Следует учитывать, что пациент может перейти из относительно безопасного состояния (например, бактериурии) к тяжелому сепсису в сравнительно короткие сроки при наличии у него отягчающих факторов.

В последние годы экспертами внесены существенные изменения в классификацию септического процесса. Ранее сепсис определялся как состояние, характеризующееся синдромом системного воспалительного ответа при наличии инфекционного процесса в организме. В современную классификацию сепсиса не включен синдром системного воспалительного ответа.

В соответствии с современными взглядами сепсис определяется следующим образом:

- сепсис – угрожающая жизни органная дисфункция, вызванная дисрегуляторным ответом организма на инфекцию;
- органную дисфункцию следует рассматривать как остро возникшее вследствие инфекции изменение общего количества баллов на ≥ 2 пункта по шкале Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA);
- пациентов с инфекцией, которые имеют высокий риск смерти или длительного пребывания в отделении интенсивной терапии, можно идентифицировать с помощью индекса quick SOFA (qSOFA). Он учитывает изменение сознания, систолическое артериальное давление (АД) ≤ 100 мм рт. ст. или частоту дыхания ≥ 22 вдоха/мин.

Септический шок следует рассматривать как разновидность сепсиса, при котором наблюдаемые циркуляторные, клеточные/метаболические изменения достаточно выражены для существенного повышения риска смерти. Наличие септического шока у пациента можно констатировать, если он соответствует клиническим критериям сепсиса при условии персистирующей артериальной гипотензии, требующей применения вазопрессоров для поддержания среднего АД ≥ 65 мм рт. ст., в сочетании с уровнем лактата > 2 ммоль/л (18 мг/дл) при отсутствии гиповолемии.

Сепсис – угрожающая жизни органная дисфункция, вызванная дисрегуляторным ответом организма на инфекцию;

органную дисфункцию следует рассматривать как остро возникшее вследствие инфекции изменение общего количества баллов на ≥ 2 пункта по шкале Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA);

пациентов с инфекцией, которые имеют высокий риск смерти или длительного пребывания в отделении интенсивной терапии, можно идентифицировать с помощью индекса quick SOFA (qSOFA). Он учитывает изменение сознания, систолическое артериальное давление (АД) ≤ 100 мм рт. ст. или частоту дыхания ≥ 22 вдоха/мин.

Септический шок следует рассматривать как разновидность сепсиса, при котором наблюдаемые циркуляторные, клеточные/метаболические изменения достаточно выражены для существенного повышения риска смерти. Наличие септического шока у пациента можно констатировать, если он соответствует клиническим критериям сепсиса при условии персистирующей артериальной гипотензии, требующей применения вазопрессоров для поддержания среднего АД ≥ 65 мм рт. ст., в сочетании с уровнем лактата > 2 ммоль/л (18 мг/дл) при отсутствии гиповолемии.

Сепсис – угрожающая жизни органная дисфункция, вызванная дисрегуляторным ответом организма на инфекцию;

Докладчик подчеркнул, что основным методом диагностики уросепсиса является клинический. К дополнительным методам относятся клинико-лабораторные, микробиологический (исследование крови, мочи, отделяемого дренажей, биопсийного материала), визуализационные для поиска очага инфекции (УЗИ, компьютерная томография), определение маркеров воспаления и органной дисфункции (цитокины, С-реактивный белок, лактат, среднесрочный проадреномедуллин, прокальцитонин).

Лечение уросепсиса рекомендовано начинать в первые 6 часов и включать эмпирическую антибактериальную терапию, специфическое урологическое лечение и интенсивную поддерживающую терапию.

В соответствии с рекомендациями EAU (2018), для эмпирической антибактериальной терапии следует использовать антибиотики широкого спектра с чувствительностью к большинству вероятных уропатогенов (с учетом данных локального микробиологического мониторинга) в максимальных терапевтических дозах. В качестве стартовой эмпирической терапии обычно назначают цефалоспорины 3-4-го поколения, аминогликозиды, фторхинолоны, пиперациллин/ингибитор β -лактамаз, карбапенемы.

Кроме антибактериальной терапии в комплекс лечения уросепсиса входят иммунотерапия; антиферментные препараты; антигипоксические препараты; профилактика тромбозов; профилактика стрессовых язв; седация; экстракорпоральные методы детоксикации; искусственная вентиляция легких; раннее начало энтерального питания (< 48 ч).

В заключение доклада **Д.М. Ниткин** акцентировал внимание на мерах по профилактике уросепсиса, к числу которых относятся:

- изоляция пациентов с полирезистентными штаммами инфекции;
- рациональный выбор антибиотика для профилактики и лечения ИМП с целью предотвращения роста антибиотикорезистентности; назначение альтернативных (в том числе растительных) препаратов при доброкачественном течении заболевания;
- уменьшение продолжительности пребывания пациента в стационаре (особенно перед операцией);
- раннее удаление катетеров и дренажей;
- применение закрытых дренажных систем;
- использование минимально инвазивных методов устранения обструкции;
- соблюдение принципов асептики.



Весьма обширный и содержательный доклад «Инфекции мочевых путей у беременных» представил руководитель отделения внутренней патологии беременных ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины» (г. Киев), член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор В.И. Медведь.

Он отметил, что современная концепция лечения ИМП подразумевает их деление на неосложненные и осложненные. Неосложненная ИМП – это заболевание, возникающее у молодой женщины без предшествующей урологической патологии.

Факторы, осложняющие ИМП:

- анатомические нарушения мочевых путей: врожденные аномалии развития и/или расположения; поликистоз почек, стриктуры мочеточников, уретры; мочекаменная болезнь;
- функциональные нарушения мочевой системы: гиперактивный мочевой пузырь, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, мочеточниково-лоханочный рефлюкс;
- тяжелые сопутствующие заболевания: сахарный диабет, сердечная недостаточность, почечная недостаточность, СПИД, нейтропения различного генеза.

В результате длительных дискуссий специалистов беременность признана фактором, осложняющим течение ИМП, несмотря на то что она является абсолютно физиологическим состоянием женщины.

Доказано, что частота острых манифестных ИМП, в частности пиелонефрита, зависит от выявления и лечения у беременных бессимптомной бактериурии. По данным эпидемиологических исследований, среди беременных распространенность бессимптомной бактериурии составляет около 8%, острой инфекции нижних мочевых путей – 1-4%, верхних – 1-2,5%. В случае активного лечения у менее чем 5% таких женщин клинически развивается ИМП, при отсутствии лечения – у 15-57%.

В руководстве EAU (2018) были обновлены отдельные главы, в частности раздел, касающийся проблемы наиболее эффективного лечения взрослых с бессимптомной бактериурией. В обновленном гайдлайне подчеркнуто, что терапия не назначается:

- небеременным женщинам, не имеющим факторов риска (уровень доказательности – 2a; степень рекомендаций – А);
- пациентам с хорошо контролируемым сахарным диабетом (Ib; А);
- женщинам в постменопаузе (Ia; А);
- пожилым пациентам, проживающим в домах престарелых (Ia; А);
- пациентам с дисфункциональными и/или реконструированными нижними отделами мочевыводящих путей (2b; В);
- при катетер-ассоциированных ИМП (4; С);
- пациентам с почечными трансплантатами (Ib; А);
- пациентам до операций артропластики (Ib; А);
- при рецидивирующих ИМП (Ib; А).

Скрининг и лечение бессимптомной бактериурии целесообразны перед проведением инвазивных урологических процедур и у беременных женщин.

Как правило, у беременных бессимптомная бактериурия существует до наступления беременности, чем обусловлена необходимость проведения скрининга в I триместре. Кроме того, в редакции руководства EAU 2014 года отмечено, что

Скрининг и лечение бессимптомной бактериурии целесообразны перед проведением инвазивных урологических процедур и у беременных женщин.

Как правило, у беременных бессимптомная бактериурия существует до наступления беременности, чем обусловлена необходимость проведения скрининга в I триместре. Кроме того, в редакции руководства EAU 2014 года отмечено, что

Скрининг и лечение бессимптомной бактериурии целесообразны перед проведением инвазивных урологических процедур и у беременных женщин.

Скрининг и лечение бессимптомной бактериурии целесообразны перед проведением инвазивных урологических процедур и у беременных женщин.

Скрининг и лечение бессимптомной бактериурии целесообразны перед проведением инвазивных урологических процедур и у беременных женщин.

Скрининг и лечение бессимптомной бактериурии целесообразны перед проведением инвазивных урологических процедур и у беременных женщин.

Скрининг и лечение бессимптомной бактериурии целесообразны перед проведением инвазивных урологических процедур и у беременных женщин.

Скрининг и лечение бессимптомной бактериурии целесообразны перед проведением инвазивных урологических процедур и у беременных женщин.

Продолжение на стр. 25.



Bionorica®

Канефрон® Н

Інвестиція в ефективність лікування



Канефрон® Н покращує результати комплексної терапії запальних процесів сечових шляхів та СКХ:

- Зменшує частоту рецидивів циститу на 56,3%¹, хронічного пієлонефриту на 91%²
- Запобігає повторному каменеутворенню на 68%³
- Прискорює клініко-лабораторне відновлення після інвазивних втручань⁴

Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для фахівців у галузі охорони здоров'я.

Канефрон® Н. Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячника 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Краплі оральні: 100 г крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячника 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.

Показання. Для комплексного лікування запальних захворювань сечовивідних шляхів. Профілактика утворення сечових каменів, у тому числі і після їх видалення. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. Умови відпуску. Без рецепту.

Джерело: 1. Sabadash and Shulyak Clinical Phytoscience (2017) 3:9 (DOI 10.1186/s40816-017-0046-7) 2. Мартинюк Л.П., Бутвин С.М. «Почки» №3, 2018 г «Ефективність лікування рецидивуючого пієлонефриту з використанням Канефрону® Н у хворих зі зниженою функцією нирок» 3. Черненко В.В., Урологія №4, 2005 «Сучасні підходи до про- та метафілактики сечокам'яної хвороби» 4. Мартов А.Г. ЭФ. Урологія. 4/2012 «Возможности применения препарата Канефрон® Н в реабилитации пациентов после выполнения эндоскопических операций».

Виробник: ТОВ «Біонорика», 02095, Київ, вул. Княжий Затон, 9.
Тел.: (044) 521-86-00; факс: (044) 521-86-01; e-mail: info@bionorica.com



Урогенітальні інфекції: міждисциплінарний підхід

Продолжение. Начало на стр. 22.

соответствующий критериям ВОЗ результат бактериологического исследования (10^5 КОЕ/мл) должен быть получен дважды при бескапельном заборе мочи, но достаточно однократного посева при заборе мочи катетером. В нашей стране, согласно приказу МЗ Украины от 15.07.2011 № 417 «Об организации амбулаторной акушерско-гинекологической помощи в Украине», скрининг на бактериурию является обязательным в I триместре, и таковая подлежит лечению даже при однократном выявлении обсеменения.

Рекомендации EAU разработаны на основе результатов значительного количества рандомизированных

а также доступность медицинских услуг. Поэтому качество имеющихся доказательств для этой рекомендации невелико. В новых исследованиях более высокого методологического уровня благоприятные эффекты лечения антибиотиками не столь очевидны. Ввиду этого рекомендуется ориентироваться на национальные рекомендации по лечению бессимптомной бактериурии у беременных.

С целью сравнения эффективности различных схем антибактериальной терапии у беременных с бессимптомной бактериурией проведено 16 рандомизированных испытаний. На основании их результатов сделаны следующие выводы:



клинических исследований, посвященных проблеме целесообразности лечения бессимптомной бактериурии у пациенток во время беременности. Авторы одиннадцати ($n=2002$) из них сообщили, что антибиотикотерапия способствовала значительному уменьшению количества рецидивов ИМП по сравнению с плацебо или отсутствием лечения. В шести испытаниях ($n=716$) было обнаружено, что антибиотикотерапия более эффективна в купировании бактериурии по сравнению с плацебо. Целью нескольких исследований была оценка влияния проводимого лечения на перинатальные исходы. Согласно результатам восьми исследований ($n=1689$), лечение антибиотиками ассоциировалось с более низкой частотой рождения детей с меньшей массой тела по сравнению с плацебо или отсутствием лечения. В четырех рандомизированных клинических испытаниях ($n=854$) определен более низкий риск преждевременных родов на фоне антибиотикотерапии по сравнению с плацебо или отсутствием лечения.

С учетом этих результатов эксперты EAU пришли к выводу: учитывая благоприятное воздействие антибиотиков на материнскую и плодовую среду, беременные должны пройти скрининг и курс лечения по поводу бессимптомной бактериурии. В то же время они подчеркивают, что большинство доступных исследований имеют низкое методологическое качество и относятся к 60-80 годам прошлого века. С тех пор радикально изменились протоколы диагностики и лечения,

- однократная доза связана с гораздо более низкой частотой побочных эффектов, но со значительно более высокой частотой маленького веса новорожденного;

- поэтому для лечения бессимптомной бактериурии во время беременности следует применять стандартный краткосрочный курс лечения;

- необходимо подчеркнуть, что общее качество научных данных, подтверждающих эту рекомендацию, невелико.

Таким образом, всем беременным с бессимптомной бактериурией рекомендуется антибактериальная терапия в течение 7 дней с целью предупреждения персистирующей бактериурии, преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела.

Согласно руководству EAU, для диагностической оценки неосложненного цистита, в том числе у беременных, желателен бактериологическое исследование мочи. Использование тест-полосок (стиков) рассматривается как разумная альтернатива посеву мочи.

Культуральное исследование мочи рекомендуют в следующих ситуациях:

- при подозрении на острый пиелонефрит;
- при наличии симптомов, которые не устраняются или повторяются в течение 2-4 нед после завершения лечения;
- женщинам с атипичными симптомами;
- беременным;
- мужчинам с подозрением на ИМП.

Количество колоний уропатогенов, равное 10^3 КОЕ/мл, является микробиологическим диагностическим критерием у лиц с симптомами неосложненного цистита.

При развитии острого пиелонефрита в моче определяются пиурия ($\geq 1 \times 10^4$ /мл нецентрифугированной мочи) и бактериурия ($\geq 10^4$ КОЕ/мл). Для диагностики возможных осложнений пиелонефрита у беременных должны применяться преимущественно УЗИ или магнитно-резонансная томография, чтобы избежать радиационного риска для плода, возникающего при использовании других методов (компьютерная томография, экскреторная урография или сканирование с димеркаптоянтарной кислотой).

Обязательному лечению у беременных подлежат симптомные ИМП, в частности цистит. Для этого могут быть рекомендованы короткие курсы антимикробной терапии. Препаратами выбора являются пенициллины, цефалоспорины, фосфомицин, нитрофурантоин (при отсутствии дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и не в конце беременности), триметоприм (не в I триместре) и сульфонамиды (не в последнем триместре).

Профилактика рецидивирующей ИМП состоит в посткоитальном применении антибактериальных средств женщинами с анамнезом частых ИМП до наступления беременности. Во время гестации с этой целью рекомендованы два препарата: цефалексин 125 или 250 мг либо цефаклор 250 мг один раз в сутки.

В соответствии с результатами Глобального исследования относительно распространенности инфекций, связанных с предоставлением медицинской помощи в урологии (2003-2015), с участием в общей сложности 21 230 пациентов из 56 стран, резистентность бактерий к антибиотикам составляет 10-40%. Чтобы не усугублять данную проблему, исследователи повсеместно заняты поиском эффективных вариантов лечения, альтернативных антибиотикам. В связи с этим на конгрессе EAU (2017) было уделено внимание обсуждению нескольких вариантов профилактических мер.

Так, для иммунопрофилактики у пациенток с ИМП может быть рекомендован лиофилизированный лизат бактерий *E. coli* OM-89 (Uro-Vaxom). Как было показано в нескольких рандомизированных исследованиях, этот препарат более эффективен, чем плацебо, и имеет хороший профиль безопасности. Важно то, что препарат исследован у беременных. При этом доказана его безопасность, и он разрешен к применению в акушерской практике.

В отношении профилактики пробиотиками (*Lactobacillus spp.*) не получено убедительных данных о пользе этих препаратов для профилактики ИМП. Однако различия в эффективности между имеющимися лекарственными средствами свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований.

До 2013 года в рекомендации EAU в качестве профилактического средства ИМП у беременных были включены продукты из клюквы. В небольшом числе исследований показано, что клюква полезна для снижения

частоты рецидивов ИМП у женщин. Тем не менее, согласно результатам метаанализа, включающего 24 исследования ($n=4473$), продукты из клюквы существенно не снижают частоту развития манифестной ИМП у лиц с бессимптомной бактериурией. Соответственно с 2014 года в руководстве EAU по ИМП отмечено, что из-за противоречивых результатов исследований рекомендации относительно ежедневного употребления клюквенных продуктов не могут быть сделаны.

В настоящее время в качестве нового превентивного средства рассматривается применение D-маннозы. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было показано, что суточная доза 2 г D-маннозы значительно превосходит плацебо и настолько же эффективна, как нитрофурантоин 50 мг в профилактике рецидивирующей ИМП. Однако эксперты EAU отметили, что этот результат является показательным, но недостаточным для рекомендации. Поэтому в настоящее время D-маннозу следует использовать только в контексте клинических исследований.

Было подчеркнuto, что на сегодняшний день в профилактике ИМП эффективен препарат Канефрон® Н, оказывающий на мочевыделительную систему комплексное воздействие: спазмолитическое, диуретическое, противовоспалительное, антибактериальное. Кроме того, препарат улучшает почечную гемодинамику (расширяет артериолы клубочков) и одновременно может уменьшать протеинурию. Основным преимуществом Канефрона Н в акушерской практике является абсолютная безопасность для плода и отсутствие побочных эффектов.

Следует отметить, что в соответствии со статьей 16а Директивы 2001/83/ЕС Европейского парламента и Совета Евросоюза от 06.11.2001 «О своде законов Сообщества в отношении лекарственных средств для человека» показание «беременность» не может быть внесено в инструкцию по применению ни одного препарата, не изученного в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях у беременных (и детей). Однако, учитывая большую доказательную базу и длительный опыт применения, в феврале 2017 года в Германии, а с января 2018 года в Украине, было сделано исключение для Канефрона Н: данный препарат при необходимости может применяться во время беременности.

На основании результатов систематического обзора 17 клинических исследований с участием 2142 беременных был сделан вывод об эффективности и безопасности Канефрона Н при лечении ИМП, в том числе при длительном применении (до 28 недель).

Заключая выступление, В.И. Медведь подчеркнул, что проблема ИМП у беременных является чрезвычайно актуальной и остается предметом пристального внимания клиницистов. По мнению большинства экспертов, потенциальный риск этого патологического состояния в отношении перинатальных исходов обуславливает необходимость его своевременной диагностики и целесообразность антимикробной терапии.

Подготовила Виктория Недвиженко



Функциональные результаты лазерной резекции почки

Ежегодно в мире регистрируется более 337 тыс новых случаев рака почки (РП) [1]. В РФ в 2014 г. выявлено 22 234 больных злокачественными опухолями почек. Стандартизованный показатель заболеваемости населения страны почечно-клеточной карциномой составил 9,7 случая на 100 тыс человек [2].

В настоящий момент золотым стандартом лечения больных РП I стадии является резекция органа. В большинстве случаев резекцию выполняют с пережатием магистральных сосудов почки [3, 4]. Очевидно, что ишемизация паренхимы не проходит бесследно для столь интенсивно кровоснабжаемого органа. Ишемическое повреждение почки изучено в ряде фундаментальных исследований [5, 6].

Любая органосохраняющая операция, в т.ч. резекция, впоследствии сопровождается снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), так как удаляется часть функционирующих нефронов и имеет место потенциально необратимое ишемическое повреждение органа вследствие пережатия почечных сосудов. В ряде исследований продемонстрировано снижение глобальной СКФ на 5-10% после резекции с временным пережатием почечной ножки при наличии здоровой контралатеральной почки [7, 8].

Целый ряд авторов предположили и продемонстрировали улучшение долгосрочных показателей СКФ у пациентов, которым было проведено органосохраняющее лечение без ишемии органа, по сравнению с больными, которым производили остановку внутриорганный кровотока [8-10].

Профилактика ишемического повреждения почечной паренхимы, в т.ч. у больных с сопутствующей патологией, отрицательно влияющей на функцию органа, а также улучшение отдаленных функциональных результатов остается важной задачей органосохраняющей хирургии при РП I стадии.

Цель исследования: улучшить отдаленные функциональные результаты хирургического лечения пациентов с РП I стадии.

Материал и методы

В исследование включено 103 пациента с РП I стадии (мужчин – 57 (55,3%), женщин – 46 (44,7%), медиана возраста больных (38-78 лет) составила 59±8,9 года). Опухоль правой почки диагностирована у 49 (47,6%) пациентов, левой – у 54 (52,4%). Всем больным проведено органосохраняющее лечение. Традиционная резекция почки с остановкой кровотока в резецируемом органе выполнена 55 (53,4%) больным. Резекция почки без пережатия сосудов почечной ножки и с применением высокоэнергетического лазерного излучения длиной волны 970 нм осуществлена 48 (46,6%) пациентам. В качестве источника лазерного излучения был использован отечественный полупроводниковый лазерный аппарат. Резекция верхнего сегмента почки произведена 40 (38,8%) больным, среднего (переднего и заднего) – 31 (30,1%) больному, нижнего – 32 (31,1%) пациентам. Медиана диаметра опухоли (от 1,2 до 7,0 см) составила 3,0±1,3 см. В группе традиционной резекции почки медиана диаметра опухоли равнялась 3,0 см, а в исследуемой группе – 2,9 см. Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, стороне поражения, среднему

размеру опухоли и резецированным сегментам; $p > 0,05$.

Всем пациентам и в дооперационном, и в послеоперационном периоде выполняли весь комплекс необходимых обследований. При этом всегда определяли уровень креатинина для расчета СКФ. Почечную функцию оценивали, вычисляя расчетную СКФ по формуле СКД-ЕРІ с использованием онлайн-калькулятора в электронном ресурсе NKF (National Kidney Foundation). СКФ определяли до операции, на 7-е сутки, через 6, 12 и 36 мес после традиционной и лазерной резекции почки. Также СКФ оценивали в зависимости от наличия/отсутствия сопутствующих заболеваний, отрицательно влияющих на функцию почек (сахарный диабет, артериальная гипертензия и др.). Показатели СКФ классифицировали по модифицированной системе KDOQI classification.

Соматические заболевания, отрицательно влияющие на функцию почек, диагностированы у 32 (31,1%) и 29 (28,1%) пациентов в группах традиционной и лазерной резекции почки соответственно. Статистически достоверных различий по этому показателю не было; $p > 0,05$.

В обеих группах пациентов было ненормальное распределение согласно критерию типа Колмогорова – Смирнова. Сравнительный анализ непараметрических количественных признаков (СКФ) выполняли согласно критерию Манна – Уитни.

Результаты исследования

Медиана СКФ до резекции почки в обеих группах составила 88,0±14,5 мл/мин/1,73 м² (от 42 до 117). В обеих группах, повторим, было ненормальное распределение согласно критерию типа Колмогорова – Смирнова. По данным критерия Манна – Уитни, различия показателя СКФ в сравниваемых группах статистически незначимы; $p = 0,5966$. Подробные данные приведены в таблице 1.

СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м² в обеих группах до операции выявлена у 46 (44,7%) пациентов. У 50 (48,5%) больных СКФ была в интервале от 60 до 89 мл/мин/1,73 м². Лишь у 7 (6,8%) пациентов этот показатель был < 60 мл/мин/1,73 м². Хроническая болезнь почек (ХБП) III стадии (СКФ от 45 до 59) в группе традиционной резекции органа диагностирована у 4 (7,2%) пациентов, во второй группе – у 3 (6,2%). Достоверных различий в обеих группах не было; $p > 0,05$.

При сравнении СКФ на дооперационном этапе в обеих группах в зависимости от наличия/отсутствия сопутствующего заболевания, отрицательно влияющего на функцию почечной паренхимы, статистически значимых различий не выявлено (табл. 2).

Далее оценивали СКФ на 7-е сут после операции. После традиционной резекции почки медиана СКФ составляла 77,0±12,9 мл/мин/1,73 м² (от 38 до 100), а после лазерной операции – 80,0±13,9 мл/мин/1,73 м² (от 40 до 105). При этом снижение СКФ в первой группе составило 13,5% от исходных величин, а в исследуемой – 8,0%.

Статистически значимых различий СКФ в группах не выявлено; $p = 0,1012$.

У пациентов с сопутствующими заболеваниями, отрицательно влияющими на функцию почек, также было обнаружено снижение СКФ на 7-е сутки. В группе традиционной резекции медиана СКФ была 76,0±13,0 мл/мин/1,73 м² (от 38 до 94), а в группе лазерной операции – 80,0±13,4 мл/мин/1,73 м² (от 40 до 102). Различия в группах были недостоверны; $p = 0,2217$.

Через 6 мес после операции медиана СКФ в обеих группах составила 80,0±14,9 мл/мин/1,73 м² (от 35 до 112). После традиционной операции СКФ была 77,0±14,7 мл/мин/1,73 м² (от 35 до 109), а после лазерной – 85,5±13,8 мл/мин/1,73 м² (от 47 до 112). Снижение медианы СКФ в группе традиционной резекции почки оставалось на уровне 13,5% от исходной величины, в исследуемой – 1,7%. Различия СКФ в сравниваемых группах были статистически значимы; $p = 0,0014$.

У пациентов с сопутствующими заболеваниями, отрицательно влияющими на функцию почек, через 6 мес после традиционной резекции почки СКФ оставалась сниженной и составила 77,0±14,3 мл/мин/1,73 м² (от 35 до 93), в то время как у больных с соматической патологией в исследуемой группе отмечается практически полное восстановление СКФ до дооперационного уровня: 86,0 мл/мин/1,73 м² ± 13,4 (от 53 до 104). Различия в группах по СКФ были достоверны; $p = 0,008$. В обеих группах пациентов, у которых не имелось сопутствующих заболеваний, отрицательно влияющих на функцию почечной паренхимы, статистически значимых различий в СКФ не выявлено; $p = 0,063$.

Медиана СКФ спустя 12 мес после операции в обеих группах составила 85±15,1 мл/мин/1,73 м² (от 33 до 112). В контрольной группе СКФ была 80±16,0 мл/мин/1,73 м² (от 33 до 112), а в группе лазерной операции – 86±13,9 мл/мин/1,73 м² (от 46 до 110). Различия СКФ в сравниваемых группах были статистически недостоверны; $p = 0,135$.

Через 12 мес у пациентов с соматической патологией, снижающей функцию почек, в группе традиционной резекции почки СКФ равнялась

77,5±15,7 мл/мин/1,73 м² (от 33 до 96), а в группе лазерной операции – 84,0±13,4 мл/мин/1,73 м² (от 53 до 104). Различия в группах по СКФ были недостоверны; $p = 0,1011$. В двух группах пациентов без заболеваний, отрицательно влияющих на функцию почечной паренхимы, статистически значимых различий в СКФ также не выявлено; $p = 0,631$.

Через 36 мес после операции медиана СКФ в обеих группах составила 80,0±15,0 мл/мин/1,73 м² (от 35 до 113). После традиционной резекции почки СКФ была 77,0±15,7 мл/мин/1,73 м² (от 35 до 113), а после лазерной операции – 85,0±13,5 мл/мин/1,73 м² (от 48 до 108). Различия СКФ в сравниваемых группах были статистически значимы; $p = 0,0203$.

Через 36 мес после операции СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м² в обеих группах выявлена у 27 (26,2%) пациентов. У большинства (66%) больных после проведенного органосохраняющего лечения СКФ была в диапазоне от 60 до 90 мл/мин/1,73 м². ХБП III стадии в группе резекции почки по традиционной методике диагностирована у 2 (3,6%) пациентов, в группе лазерной операции – также у 2 (4,2%). ХБП IV стадии (СКФ от 30 до 44 мл/мин/1,73 м²) в группе традиционной резекции почки развилась у 4 (7,2%) больных. Аналогичный показатель во второй группе не был выявлен. Статистически значимых различий в обеих группах не было; $p > 0,05$.

У пациентов с сопутствующими заболеваниями, отрицательно влияющими на функцию почек, через 36 мес после традиционной резекции почки СКФ равнялась 75,0±14,4 мл/мин/1,73 м² (от 35 до 92). В группе лазерной операции СКФ была 84,0±13,0 мл/мин/1,73 м² (от 51 до 102). Различия в группах по СКФ были статистически значимы; $p = 0,0101$. В двух группах пациентов, которые не имели сопутствующих заболеваний, снижающих почечную функцию, статистически достоверных различий в СКФ не было; $p = 0,4114$.

Подробные данные показателя СКФ через 36 мес после операции представлены в таблицах 3 и 4.

Обсуждение

Несмотря на первостепенную роль резекции почки в сохранении ее функции, любая органосохраняющая операция впоследствии сопровождается снижением СКФ, так как удаляется часть функционирующих нефронов и имеет

Продолжение на стр. 41.

СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Количество больных		Традиционная резекция почки (n=55)		Лазерная резекция почки (n=48)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
≥ 90	46	44,7	25	45,5	21	43,8
60-89	50	48,5	26	47,3	24	50,0
45-59	7	6,8	4	7,2	3	6,2

189. – P. 1649-1655.

СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Хирургическое вмешательство		P
	традиционная резекция почки	лазерная резекция почки	
Me±σ, наличие	86,5±14,1 (от 43 до 100)	85,0±13,5 (от 55 до 103)	0,9367
Me±σ, отсутствие	93,0±16,5 (от 42 до 117)	88,0±14,4 (от 49 до 115)	0,3898

Анемия при хронической болезни почек. Клиническое практическое руководство

Основные положения

В 2017 году, при поддержке Национального института здоровья и клинического совершенствования (NICE, Великобритания), эксперты Ассоциации почки (Renal Association) представили клиническое практическое руководство по ведению пациентов с анемией при хронической болезни почек (ХБП).

Указанный документ является обновленной версией 5-го издания, опубликованного в 2010 году. Рекомендации в этом обновлении были классифицированы с использованием модифицированной системы GRADE, с указанием силы (сильная – слабая) и уровня доказательности рекомендации (A-D).

В представленном руководстве обновлена информация касательно лечения анемии, ассоциированной с ХБП, у взрослых, детей и людей молодого возраста. Хотя не существует общепринятой классификации для дифференциации пациентов с анемией при ХБП по возрасту, в руководстве использована следующая классификация (руководство NICE, 2015):

- дети 0-13 лет;
- молодые люди 14-17 лет;
- взрослые ≥ 18 лет.

В период подготовки документа был проведен систематический поиск научных публикаций по указанной теме, который длился с января 2009 года по ноябрь 2016 года. Поиск проводили в базах MEDLINE, PUBMED, Embase и Кокрановской библиотеке.

Научные публикации считали особенно актуальными, если в них были представлены результаты:

- проспективных рандомизированных или квазирандомизированных контролируемых исследований;
- контролируемых испытаний;
- метаанализа нескольких исследований;
- Кокрановских систематических обзоров.

В тех случаях, когда доказательства были получены из вышперечисленных источников, рекомендации основывались на данных этих публикаций. При недостаточном количестве данных высококачественных исследований представленные рекомендации базировались на действующих консенсусах.

Анемия является распространенным осложнением ХБП. Применение препаратов железа и стимуляторов эритропоэза (эритропоэз-стимулирующие средства, ЭСС) позволило улучшить состояние пациентов с анемией при этом заболевании.

Диагностика и оценка анемии при ХБП

Скрининг на анемию

Необходимо регулярно определять уровень гемоглобина для выявления анемии:

- у пациентов с ХБП стадии G3 – ежегодно;
- у больных с ХБП G4-5, не находящихся на диализе, – 2 раза в год (2B).

Уровень гемоглобина

Рекомендовано всем пациентам с хронической анемией, ассоциированной с ХБП, определять ее причину и возможное лечение независимо от стадии ХБП или потребности в проведении заместительной почечной терапии в следующих ситуациях:

- уровень гемоглобина составляет < 110 г/л (< 105 г/л у детей младше 2 лет) или
- при развитии симптомов, связанных с анемией.

Это необходимо для правильной диагностики и лечения анемии (1A).

Функция почек

ХБП следует рассматривать как возможную причину анемии, если скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составляет < 60 мл/мин/1,73 м².

С большей долей вероятности ХБП является причиной анемии, если СКФ составляет < 30 мл/мин/1,73 м² (< 45 мл/мин/1,73 м² у пациентов с сахарным диабетом) и нет другой возможной причины, например кровопотери, дефицита фолиевой кислоты или витамина B₁₂ (2B).

Определение уровня эритропоэтина

Не рекомендовано рутинное определение уровня эритропоэтина для диагностики или лечения анемии у пациентов с ХБП (1A).

Основные рекомендуемые исследования

Перед началом лечения анемии у больных ХБП рекомендовано провести первоначальную клиническую и лабораторную оценку (1A) с включением таких исследований (1B).

Общий анализ крови, включающий определение следующих показателей:

- концентрация гемоглобина;
 - эритроцитарные индексы;
 - среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH);
 - средний объем эритроцитов (MCV);
 - средняя концентрация гемоглобина в эритроцитарной массе (MCHC);
 - количество лейкоцитов с подсчетом лейкоцитарной формулы;
 - количество тромбоцитов;
 - абсолютное количество ретикулоцитов для оценки чувствительности костного мозга (по показаниям).
- Состояние обмена железа:
- процентное соотношение гипохромных эритроцитов (% HRC), в случае если проведение анализа возможно в течение 6 ч с момента забора крови
 - или
 - количество гемоглобина в ретикулоцитах или эквивалентные тесты, например эквивалент гемоглобина в ретикулоцитах или
 - комбинация насыщения трансферрина железом и сывороточного ферритина, если вышеуказанные тесты недоступны или у пациента диагностирована талассемия;
 - уровень сывороточного ферритина для оценки запасов железа;
 - концентрация С-реактивного белка для оценки воспалительного процесса.

Исходя из первоначальной рекомендованной оценки, в некоторых случаях для дифференциальной диагностики анемии рекомендованы такие исследования (1B):

- уровень B₁₂ и концентрация фолиевой кислоты в сыворотке крови;
- тесты на гемолиз (уровень гаптоглобина в плазме/сыворотке, лактатдегидрогеназа, билирубин, тест Кумбса);
- электрофорез белков плазмы/сыворотки и/или мочи;
- электрофорез гемоглобина;
- исследование свободных легких цепей и костного мозга.

Продолжение следует.

Подготовила **Мария Арефьева**

По материалам Clinical Practice Guideline Anaemia of Chronic Kidney Disease, 2017.

Анемия у пациентов с хроническим заболеванием почек: эффективность и безопасность внутривенных препаратов сахарозного комплекса гидроксида железа

Дефицит железа – одно из самых распространенных в мире заболеваний (25% общей популяции) и наиболее частая причина анемии. Это патологическое состояние, как правило, сопутствует хронической болезни почек (ХБП) любой этиологии. В популяционных исследованиях, проведенных в США, установлено, что анемия наблюдается у 50% больных ХБП, и у половины из них она вызвана дефицитом железа.

ЖДА – это полиэтиологический синдромокомплекс, обусловленный дефицитом железа вследствие нарушения его поступления, усвоения или повышенной потери, что проявляется гипохромной анемией и сидеропенией. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, приблизительно 10-20% мировой популяции страдают различными формами анемий, при этом более чем 90% случаев приходится на ЖДА.

Железо – один из важнейших микроэлементов для организма. Оно входит в состав гемопротеинов (гемоглобин, миоглобин) и является структурным компонентом большинства ферментов. Железо в составе гемоглобина непосредственно участвует в присоединении кислорода и образовании оксигемоглобина. Кроме того, при участии железа осуществляются иммунобиологические и окислительно-восстановительные реакции, многие метаболические процессы организма (синтез стероидных гормонов, синтез ДНК, дифференцировка клеток и др.).

Когда железа поступает в организм меньше, чем расходуется, развивается ЖДА. Анемия почечного генеза – наиболее раннее и частое осложнение хронической почечной недостаточности и обычно наблюдается при снижении клиренса креатинина до 40-60 мл/мин (III стадия ХБП по классификации NKF-KDOQI™ – Национального почечного фонда США).

Основные этиологические факторы развития ЖДА:

- **недостаточное поступление микроэлемента с пищей.** Обедненная железом пища характерна для веганов, больных анорексией, а также жителей регионов с низким социально-экономическим уровнем жизни;
- **нарушение всасывания.** Некоторые желудочно-кишечные заболевания могут спровоцировать дефицит железа из-за нарушения абсорбции (хронический энтерит, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, синдром мальабсорбции, состояния после резекции кишечника или операций по шунтированию желудка). Дефицит железа способен также вызвать прием некоторых лекарственных средств, снижающих всасывание микроэлемента (например, препараты с содержанием кальция, антацидные средства, блокаторы протонной помпы);
- **беременность** обуславливает повышенную потребность в железе для развития плода/плаценты и вследствие увеличения массы эритроцитов у матери;
- **кровотечение** – наиболее распространенная причина дефицита железа у взрослых;
- **нарушения менструального цикла.** Нормальная менструация не приводит к дефициту железа. Однако у некоторых женщин возникают аномальные маточные кровотечения/меноррагия, что со временем может вызвать развитие ЖДА;
- **другие источники кровотечения:** желудочно-кишечные поражения (язвы), телеангиэктазии (синдром Ослера – Вебера – Рандю), почечно-легочной синдром.

Дефицит железа часто развивается у пациентов с ХБП. Кроме перечисленных выше у них возможны и другие причины возникновения ЖДА. Например, большой на гемодиализе может страдать от повторных кровопотерь вследствие задержки крови в диализаторе. Кроме того, у этой категории пациентов причинами дефицита железа могут стать частый забор крови для тестирования, кровопотери при хирургических процедурах (таких как создание сосудистого доступа).

Современные принципы лечения ЖДА включают устранение первопричины болезни, соблюдение диеты, богатой гемом и железом, и применение препаратов железа. Препаратами первой линии терапии ЖДА являются пероральные железосодержащие средства. Их прием целесообразен при большинстве клинических состояний и отсутствии воспаления или значительной продолжающейся кровопотере, способствует коррекции анемии. Вместе с тем во многих клинических исследованиях продемонстрирована высокая частота побочных эффектов, связанных с этим типом терапии, особенно это касается применения сульфата железа.

Железосодержащие препараты широко используются у больных ХБП для повышения уровня гемоглобина, коррекции дефицита железа, предотвращения развития его недостатка при терапии эритропоэз-стимулирующими средствами и для уменьшения доз последних.

Парентеральное применение показано в случаях непереносимости или противопоказаний к пероральному приему, при тяжелой анемии, особенно сопровождающейся значительным кровотечением, при наличии воспалительных заболеваний кишечника и у пациентов с ЖДА при подготовке к плановому хирургическому вмешательству.

Среди парентеральных препаратов железа предпочтительнее отдаются лекарственным формам для внутривенного введения, так как терапевтический эффект после их применения наступает быстрее, чем при внутримышечном введении. Кроме того, внутримышечное введение в некоторых случаях вело к возникновению серьезных побочных эффектов (саркома ягодичной мышцы и развитие анафилактики) (Auerbach M. et al., 2007). Ранее парентеральные препараты железа назначались нечасто из-за опасений тяжелых побочных эффектов, таких как анафилактический шок и летальный исход, ассоциированных с внутривенными препаратами, прежде всего с высокомолекулярным декстраном железа. Сегодня с появлением препаратов с улучшенным профилем безопасности применение парентеральной терапии препаратами железа значительно расширяется. Доказательства в пользу рекомендации внутривенного пути введения железа у пациентов с ХБП на гемодиализе получены в рандомизированных клинических исследованиях, в которых сравнивали внутривенные препараты с пероральными и плацебо (Fishbane S. et al., 1995; Rozen-Zvi B. et al., 2008; Li H., Wang S.X., 2008). В большинстве этих исследований внутривенное введение железа приводило к большему возрастанию гемоглобина, снижению дозы средств, стимулирующих эритропоэз. В соответствии с Клиническими практическими рекомендациями по диагностике и лечению ХБП (Kidney Disease: Improving Global Outcomes – KDIGO, 2012) внутривенный путь введения предпочтителен у пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе.

По данным литературы, к настоящему времени наибольший опыт накоплен в отношении сахарозного комплекса железа (СКЖ). Безопасность заместительной и поддерживающей терапии с применением этого лекарственного средства у пациентов на гемодиализе была продемонстрирована Agonoff и соавт. (2004). Эти результаты были подтверждены Chagutan и соавт. (2004), исследовавшими безопасность указанного соединения у аналогичной категории пациентов, в т. ч. у лиц с непереносимостью других парентеральных препаратов железа. В рандомизированном контролируемом исследовании (Van Wyck et al., 2005), сравнивавшем внутривенное введение СКЖ с пероральным приемом железа при лечении пациентов с анемией на фоне ХБП, показана более высокая эффективность внутривенного препарата, вводившегося в дозе 1000 мг 2 раза в сутки. Согласно результатам исследования (Gotlob et al., 2006) у пациентов с анемией и ХБП при отсутствии гемосидерина костного мозга и высоком уровне ферритина сыворотки введение СКЖ с/без стимулятора эритропоэза привело к повышению уровня гемоглобина до целевого значения 120 г/л.

Также было показано (Gasche C. et al., 1997; 2004), что СКЖ улучшает реакцию гемоглобина при лечении анемии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Авторы обзора результатов исследований эффективности и безопасности препаратов, содержащих СКЖ, как альтернативы гемотрансфузии в хирургии пришли к выводу, что указанное средство безопасно, способствует быстрому купированию анемии и снижает потребность в переливании крови (Munoz M. et al., 2008). В исследовании R.D. Capcado (2011) было продемонстрировано, что внутривенное введение СКЖ хорошо переносится и способствует повышению уровня гемоглобина. Среднее повышение этого показателя составляло 32,9 г/л у женщин и 45,8 г/л у мужчин; более 80% женщин и 90% мужчин



ответили на внутривенную терапию железом, а коррекция анемии была достигнута примерно у 70% пациентов.

На фармацевтическом рынке Украины представлен препарат Фероксид (производитель – компания ХЕЛП С.А., Греция; маркетинг в Украине осуществляет компания «Деспина Фарма Лтд.»), 1 мл раствора которого содержит железа (III) гидроксид сахарозного комплекса, что эквивалентно 20 мг железа (III). Активный комплекс препарата состоит из многоядерных центров гидроксида железа (III), окруженных снаружи множеством нековалентно связанных молекул сахарозы. Многоядерное железо имеет структуру, подобную активному центру ферритина, который является физиологическим железосодержащим протеином. Комплекс разработан для обеспечения контролируемой абсорбции, транспорта и усвоения клетками железа, сохранения трансферрина и ферритина в организме.

Показания к применению Фероксид

Дефицит железа у пациентов, которым пероральные препараты не могут назначаться или при неэффективности таких в следующих случаях:

- непереносимость пероральных препаратов железа;
- наличие воспалительных заболеваний ЖКТ (например, язвенного колита), которые могут обостряться при терапии пероральными препаратами железа;
- резистентные к терапии железодефицитные состояния в случаях недостаточного контроля при приеме пероральных препаратов.

Средняя молекулярная масса комплекса в препарате Фероксид равна приблизительно 43 кДа, что является достаточно высоким показателем и препятствует его выделению почками. Эта характеристика позволяет назначать Фероксид больным ХБП.

Противопоказаниями к применению Фероксид служат только состояния, не связанные с дефицитом железа:

- анемия, не ассоциированная с дефицитом железа (гемолитическая анемия, мегалобластическая анемия вследствие недостатка витамина В₁₂, нарушения эритропоэза, гипоплазия костного мозга, анемия при отравлении свинцом);
- заболевания, сопровождающиеся переизбытком железа в организме (гемосидероз, гемохроматоз), или наследственные нарушения процесса утилизации железа (сидероахрестическая анемия, кожная порфирия, талассемия);
- гиперчувствительность к активному веществу или другим компонентам препарата;
- I триместр беременности.

Несмотря на широкий ассортимент противоанемических препаратов, проблема лечения ЖДА не теряет актуальности. Среди таковых заслуживает внимания гидроксид сахарозный комплекс железа (препарат Фероксид) благодаря его доказанной эффективности и безопасности. К преимуществам препарата относятся быстрое наступление действия, отсутствие серьезных побочных реакций, возможность введения без предварительной тестовой дозы. Благоприятные фармакологические свойства препарата Фероксид способствуют улучшению приверженности пациентов лечению и снижению заболеваемости ЖДА.

Подготовила **Виктория Лисица**

Исследование эффективности комплексной терапии с использованием левофлоксацина у больных урогенитальным хламидиозом, микоплазмозом и уреоплазмозом

Современные условия протекания заболеваний, передающихся преимущественно половым путем (ЗППП), остаются одной из наиболее острых проблем в практике уролога. Опираясь на данные мировой статистики, можно наблюдать значительное возрастание удельного веса микст-инфекций ЗППП, достигающих в ряде регионов 20%, и в нашей практике наблюдается аналогичная ситуация.

На сегодняшний день отмечается значительное уменьшение встречаемости гонореи и сифилиса с повышением удельного веса TORCH-инфекций и распространенности трихомонадной инфекции. Смешанные формы половых инфекций, включающие внутриклеточные (хламидии) и внеклеточные (уреоплазмы, микоплазмы, гарднереллы) микроорганизмы, в ассоциациях с другими половыми инфекциями (трихомониаз, лептотрихоз) представляют в настоящее время наибольший интерес [4].

Факторами, способствующими развитию заболевания, являются: миграция населения, последствия «сексуальной революции», переохлаждение, хронические соматические и эндокринные заболевания, злоупотребление спиртными напитками, хронический стресс, длительное переутомление, проживание в регионе с неблагоприятной экологической обстановкой, ВИЧ-инфекция, злокачественные новообразования. Морфологическим субстратом поражения организма ЗППП является развитие воспалительных изменений в уретре, осложненное распространением инфекционного процесса в структуры простатовезикулярного комплекса, верхние мочевые пути, кишечник.

К так называемым негонококковым уретритам относят инфекционные: вызванные условно-патогенной микрофлорой; специфические – хламидийный, трихомонадный, уреа- и микоплазменный, гарднереллезный, микотический, туберкулезный, их миксты; вирусные. К неинфекционным относят аллергический, травматический, застойный (конгестивный). Гонококковый уретрит является классическим специфическим поражением уретры, с типичной клиникой и высоким уровнем осложнений, встречаясь, по статистике, не более чем у 7-10% из всех случаев развития уретрита.

Согласно данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется более 250 млн новых эпизодов заражения ЗППП. Считается, что лидирующую позицию в настоящее время занимает урогенитальный хламидиоз, составляя около 100 млн случаев заражения в год. По некоторым данным, каждые 15 из 100 молодых людей репродуктивного возраста заражены хламидиями [3].

Актуальность проблемы состоит в чрезвычайно большой распространенности указанных ЗППП, чему способствуют имеющиеся изменения в сексуальном поведении современных людей: раннее вступление в половую жизнь, частая смена партнеров, игнорирование мер половой гигиены и профилактики половых инфекций, применение оральных контрацептивов, снижающих опасность за возникновение беременности, высокая мобильность населения и бесконтрольное

применение антибактериальных препаратов. Скрытое течение инфекций, передающихся половым путем (ИППП), быстрая хронизация на фоне полного отсутствия типичных симптомов приводят к запоздалому обращению к врачу либо к случайному установлению диагноза [1].

Особенности этиопатогенеза микст-инфекций ЗППП

К сожалению, широко применяемые в практике стандарты Европейской ассоциации урологов (EAU) не дают ответов на многие актуальные вопросы. Так, проблема терапии трихомонадной инфекции, необычайно острая в силу значительной эпидемиологии и различных взглядов на тактику, не позволяет корректно осуществлять ее из-за низкой чувствительности к метронидазолу и его производным. Также отсутствуют указания относительно эффективных схем лечения микст-инфекций, не рассматриваются аспекты физиотерапевтического лечения осложнений ЗППП, не существует четких установок на возможную идентификацию внутриклеточных возбудителей в трихомонадных клетках, не указывается на низкий уровень идентификации трихомонад методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), который находится во всех мировых стандартах, и т. д.

Хламидии – это облигатные внутриклеточные бактерии размером 250-300 нм, имеющие РНК, ДНК, клеточную стенку и рибосомы, сходные с рибосомами грамотрицательных бактерий. Хламидия является внутриклеточным грамотрицательным патогеном, для которого характерен двухфазный жизненный цикл в форме активных внутриклеточных и неактивных внеклеточных телец (ретикулярные и элементарные тельца соответственно). Инфицирование происходит при контакте неактивных элементарных телец с эпителием мочеполовой системы (МПС), трансформацией в течение 8 часов в ретикулярную форму, способную к размножению, чувствительную к антибиотикам. Инфекционные спороподобные элементарные тельца, расположенные внеклеточно, не чувствительны к антибиотикам. Цикл развития хламидии продолжается 40-72 часа.

Патогенез урогенитального хламидиоза включает несколько основных этапов. Первый этап инфекционного процесса представляет собой адсорбцию элементарного тельца хламидии на мембране чувствительной клетки хозяина. Проникновение хламидий происходит путем эндоцитоза. При инвагинации участка плазмолеммы с адсорбированным элементарным тельцем в цитоплазму образуется фагоцитарная вакуоль. Эта фаза занимает 7-10 часов. Затем на протяжении 6-8 часов происходит реорганизация элементарного тельца в вегетативную

форму – ретикулярное тельце, способное к росту и делению. Вновь образовавшиеся микроорганизмы существуют в клетке хозяина изолированно внутри особой вакуоли – это так называемые хламидийные включения (тельца Гальбершtedтера – Провачека) в виде внутриклеточных колоний, содержащих от 100 до 500 элементарных телец [4].

В отличие от хламидий, **микоплазмы** являются возбудителем, занимающим промежуточное положение между одноклеточными и многоклеточными микроорганизмами. Среди нескольких десятков видов микоплазм опасными для человека считаются несколько видов (*Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*) [3]. Их природная уникальность позволила американскому ученому Дж.К. Вентеру воспроизвести первый в мире искусственный организм, способный к воспроизводству, под названием Synthia, а штамм – Микоплазма лабораторная. 21 мая 2010 г. Вентер заявил о создании им указанной искусственной клетки, которая содержит в своем геноме наиболее близкий к минимально возможному набор из 382 генов. В настоящее время этот синтез хромосомы бактерии считается высшим достижением в области создания искусственного генома.

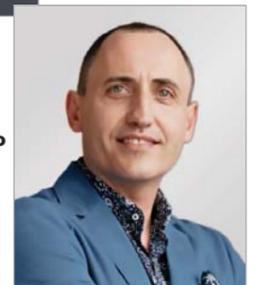
Не имея специфической клинической картины, микоплазменная инфекция требует обязательного лечения, в связи с высоким риском рецидивов и осложнений со стороны урогенитальной сферы и фертильности у лиц обоих полов. К сожалению, высокий уровень микст-инфекций с микоплазмой часто не способствует быстрому выздоровлению, поэтому наряду со стандартной терапией при остром процессе (препараты основной группы: азитромицин 1,0 г однократно, затем 250 мг в сутки на протяжении 4 дней или доксициклина моногидрат 100 мг 2 раза – 7 дней) зачастую необходимы альтернативные схемы лечения (офлоксацин 200/400 мг дважды в течение 7 дней; левофлоксацин 500 мг/сут – 7 дней; кларитромицин 500 мг 2 раза – 7 дней; джозамицин 500 мг 3 раза – 10 дней; рокситромицин 150 мг 2 раза – 7 дней), рассчитанные на более длительный прием.

Часто клиника заболевания усугубляется ассоциацией хламидиоза с микоплазмозом. **Ureaplasma urealyticum** является причиной 30-40% уретритов и 10-15% хронических простатитов у мужчин [4]. Микоплазмы часто «колонизируют» слизистые оболочки половых органов, не вызывая выраженной воспалительной реакции.

В настоящее время доказано, что уреоплазмы не являются условно-патогенными микроорганизмами. Они являются возбудителями воспалительных заболеваний половой сферы.



Ю.Н. Гурженко



В.В. Спиридоненко

Отличительными особенностями уреоплазм являются: рост в безклеточной среде; формирование колоний типа «яичницы-глазуньи»; размер самых маленьких жизнеспособных форм – около 200-300 нм; сферическая форма (иногда форма груши); клеточная стенка отсутствует, но имеется трехслойная мембрана; наличие ДНК и РНК; подавление их роста происходит антибиотиками широкого спектра действия.

Патогенез урогенитальных микоплазмозов сходен, но до конца не выяснен. Возможным механизмом взаимодействия мико- и уреоплазм может быть персистенция этих микроорганизмов на клеточной мембране, однако пока не установлено, являются ли они мембранными паразитами или проникают в цитоплазму. Механизм адгезии их пока недостаточно ясен [2]. Если уреоплазма прикрепляется к эпителию уретры, такая связь является очень прочной и не нарушается под действием потока мочи. Общим фактором в патогенезе этих заболеваний является то, что они вызывают поликлональную активацию лимфоцитов, в том числе супрессоров, избыточное образование антител и аутоантител, которые, в свою очередь, при длительном инфицировании формируют иммунопатологические механизмы патогенеза и обуславливают недостаточную эффективность антибактериальной терапии заболевания. К особенностям течения этих заболеваний относят отсутствие каких-либо специфических проявлений и классической клинической симптоматики [3].

Методы лабораторной диагностики их разнообразны. Наиболее удобный из методов – ПЦР, более точный и дорогостоящий – культуральный анализ. Другие методы (прямая иммунофлюоресценция, иммунохроматография, иммуноферментный анализ) в настоящее время используются менее часто.

Особенности лечения

Оптимальная терапия ЗППП (хламидиоз, уреоплазмоз, микоплазмоз) должна соответствовать следующим требованиям.

Продолжение на стр. 32.



- ✓ Біодоступність 99%*
- ✓ 1 раз на добу*
- ✓ Німецька якість*



ПЕРШИЙ
*і єдиний з Німеччини***

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності фахівців у галузі охорони здоров'я. Реєстраційне посвідчення № UA/11890/01/02 видане МОЗ України від 17.11.2014 р.

* – Інструкція для медичного застосування препарату Левостад®

** – Станом на 01.09.2015 за даними державного реєстру лікарських засобів

Исследование эффективности комплексной терапии с использованием левофлоксацина у больных урогенитальным хламидиозом, микоплазмозом и уреоплазмозом

Продолжение. Начало на стр. 30.

1. Антибактериальное средство должно обладать максимально высокой степенью проникновения внутрь клетки, обеспечивая бактерицидную концентрацию именно в том месте, где находятся восприимчивые к антибиотику формы микроорганизмов. С учетом этих требований основными препаратами для лечения хламидиоза являются препараты тетрациклинового ряда, макролиды, фторхинолоны.

2. Продолжительность антибактериальной терапии не должна быть меньше трех жизненных циклов микроорганизма. Меньшая продолжительность приема антибиотиков не будет достаточной для санации тканей с учетом двухфазного цикла жизни микроорганизма, большая продолжительность — повышает риск развития кандидоза, дисбактериоза, токсических и аллергических реакций, способствует усугублению иммуносупрессии, поддерживающей хронизацию процесса и персистенцию возбудителя.

3. В зависимости от клинической формы, локализации поражений и остроты процесса используют следующие методы повышения эффективности антибактериальной терапии: изменение путей введения и лекарственной формы препарата; назначение средств, повышающих проницаемость клеточных и тканевых барьеров и усиливающих проникновение препарата в очаг.

Одним из важнейших факторов лечения является воздействие на иммунную систему иммунокорректоров. Успешность терапии хламидиоза зависит также от выявления и одновременного лечения сопутствующих урогенитальных инфекций (трихомониаза, гарднереллеза, кандидоза и др.), обследования и обязательного одновременного лечения всех половых партнеров. Критерием эффективности лечения является разрешение клинических симптомов болезни и элиминация микроорганизмов из организма. Контроль излеченности (тесты в виде ПЦР или культурального исследования) проводят не ранее чем через 4 недели после окончания приема антибиотиков.

При трактовке любых цитологических результатов анализов следует понимать, что выявление признаков хламидийной инфекции в цилиндрическом эпителии может быть только косвенным путем по установлению так называемых «хламидийных включений», и искать цитологическим методом какие-либо нежизнеспособные или жизнеспособные формы в данном случае не имеет смысла. Средние сроки элиминации фрагментов хламидийной РНК из клеток — 4-6 недель. Опираясь на диагностическую и прогностическую ценность снижения титра хламидийных антител можно только ориентируясь на динамику исчезновения иммуноглобулина М, а также уменьшения уровня иммуноглобулина G в 2-4 раза. В некоторых случаях «иммунная память» о ранее перенесенном хламидиозе, проявляющаяся высокими титрами антихламидийного иммуноглобулина G, может сохраняться длительное время и не требует лечения [4].

Клиническая картина хронической смешанной половой инфекции характеризуется большим процентом случаев латентного течения. Такой процесс часто остается нераспознанным, запоздалое лечение — малоэффективным, несмотря на увеличение количества антибактериальных препаратов, претендующих на роль наиболее эффективного средства в терапии хламидийной инфекции. В мировой практике терапии внутриклеточных инфекций фторхинолоны занимают ведущую позицию, а с учетом комплаентности наибольшей популярностью пользуются препараты с однократным приемом (левофлоксацин, моксифлоксацин).

В последнее время левофлоксацин занимает лидирующую позицию. Его эффективности посвящено несколько научных работ по терапии хронических воспалительных заболеваний половой сферы у мужчин [5, 6]. Одним из представителей группы является левофлоксацин производства компании STADA под названием Левостад.

По химической структуре Левостад является фторхинолоном III поколения. В химической структуре левофлоксацина существенную роль играют две основные группы: 4-метил-пиперазинильная, обуславливающая усиление всасывания при приеме препарата внутрь, повышение его активности в отношении грамотрицательных бактерий, удлинение периода полувыведения, и оксазиновое кольцо, обуславливающее расширение спектра активности в отношении грамположительных бактерий и удлинение периода полувыведения. Левофлоксацин характеризуется в 2 раза большей бактерицидной активностью, чем офлоксацин.

Фармакокинетика. После приема внутрь происходит быстрое и практически полное всасывание левофлоксацина. Максимальные концентрации в плазме обычно сохраняются в период от одного до двух часов после введения. Абсолютная биодоступность левофлоксацина составляет около 99%, что соответствует полному всасыванию препарата при приеме внутрь. Связывание с белками крови составляет 24-38% и не зависит от его концентрации. В плазме и моче левофлоксацин обладает стереохимической стабильностью и не подвергается метаболическому инвертированию в правовращающий изомер — D-офлоксацин. Левофлоксацин подвергается незначительному метаболизму в организме человека и в основном выводится с мочой в неизменном виде. После приема внутрь в течение 48 ч около 87% дозы выводится с мочой в неизменном виде и менее 4% — в течение 72 ч с калом. Менее 5% дозы выводится с мочой в виде его единственных идентифицированных в организме дезметиловых и N-оксидных метаболитов. Период полувыведения левофлоксацина из плазмы составляет от 6 до 8 ч после однократного приема внутрь. Длительный T_{1/2} позволяет назначать левофлоксацин один раз в день, что значительно повышает комплаентность.

Механизм действия. Механизм действия левофлоксацина, как и других

фторхинолонов, связан с ингибированием активности двух бактериальных ферментов ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, отвечающих за пространственные изменения в молекуле бактериальной ДНК, которые необходимы для нормальной репликации. Поскольку топоизомеразы выполняют различные функции, то для подавления жизнедеятельности микробной клетки достаточно ингибировать активность только одного фермента, активность второго может сохраняться. В связи с этим выделяют первичную и вторичную мишень действия препарата.

Спектр активности препарата. Левофлоксацин обладает широким спектром активности в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Левофлоксацин в большинстве случаев действует бактерицидно в концентрациях, равных или немного превышающих МПК возбудителя. Левофлоксацин активен против большинства штаммов следующих видов патогенов: грамположительные микроорганизмы (*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*); грамотрицательные микроорганизмы (*Streptococcus agalactiae*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*); внутриклеточные («атипичные») возбудители (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*).

Режимы дозирования. Стандартными являются дозы препарата левофлоксацина в 500 мг, принимаемые внутрь каждые 24 часа.

Преимущества и свойства левофлоксацина: высокая клиническая эффективность; широкие показания к применению; устойчивость молекулы к трансформации в организме; достаточно хорошая переносимость; отсутствие взаимодействия с препаратами других фармакологических групп; наличие двух лекарственных форм — пероральной и инъекционной.

Препарат выявляет более высокую активность в отношении грамположительных аэробных бактерий, «атипичных» внутриклеточных и внеклеточных патогенов — хламидий и микоплазм.

Результаты исследования

В клинике ГУ «Інститут урології НАМН України» под наблюдением находились 68 больных с урогенитальным хламидиозом в виде моноинфекции и в виде его сочетания с уреоплазмозом или микоплазмозом в возрасте от 19 до 37 лет. Все пациенты были поделены на две группы: I группа (n=32) — пациенты с хламидийной моноинфекцией, II группа (n=36) — пациенты с микст-инфекцией.

Лабораторная диагностика проводилась методом ПЦР (все инфекции) и культурального исследования (микоплазмы, уреоплазмы) из сред организма (содержимое уретры, секрет предстательной железы, моча).

Всем пациентам был назначен Левостад в дозе 500 мг 1 раз в день на протяжении 20 дней. Кроме Левостада в комплексное лечение больным с целью коррекции иммунного статуса назначали иммуномодулятор (тилорон 10 таблеток по стандартной схеме 125 мг/сут), индивидуально подобранное физиотерапевтическое и симптоматическое лечение (витапрост-форте, цефекон, тамсулоstad и др.).

При контрольном обследовании больных было установлено, что уровень эрадикации возбудителя у лиц I клинической группы был выше, чем у лиц II группы. Клиническое выздоровление отмечено у 29 (90,6%) из 32 больных; достоверное улучшение — у 2 (6,3%); без перемен — у 1 (3,1%). При наличии микст-инфекций — соответственно у 28 (77,8%), 6 (16,7%) и 2 (5,5%) из 36 пациентов. Как видно из приведенных данных, результаты лечения хламидийно-уреоплазменно-микоплазменной инфекции с использованием комплексной терапии с применением препарата Левостад наглядно демонстрируют ее эффективность. При наличии как моно-, так и микст-инфекции после одного курса комплексного лечения положительный клинический эффект был достигнут в большинстве случаев (выздоровление — у 96,9% пациентов с моноинфекцией и у 94,5% пациентов с микст-инфекцией).

При контрольных ПЦР-тестах через 30 дней после окончания терапии было выявлено, что в результате лечения больных хламидийной моноинфекцией выздоровление наступило у 31 (96,9%) из 32 больных, а возбудитель выявлен у 1 (3,1%) пациента. При наличии микст-инфекции установлены следующие результаты по методу ПЦР: выздоровление у 33 (91,6%) из 36 больных; без изменений — у 3 (9,4%).

В течение всего курса лечения препарат Левостад отличался хорошей переносимостью. У 3 из 68 (4,4%) пациентов были установлены незначительные побочные явления в виде головокружения, головной боли, не требующие какой-либо дополнительной коррекции.

Выводы

1. Результаты клинических исследований комплексной терапии с применением Левостада показали достаточно высокую эффективность при лечении больных как моноинфекцией, так и смешанной хламидийно-уреоплазменно-микоплазменной инфекцией (96,9 и 91,6% соответственно) после проведения курса терапии.

2. Левостад в комплексном лечении хорошо переносится пациентами. Только у 4,4% больных отмечались незначительные побочные явления.

Литература

1. Зайцев В.І., Федорук О.С., Ілюк І.І. Комбінована урогенітальна інфекція та особливості її лікування // Медичні аспекти здоров'я чоловіка. — 2018. — № 3 (30). — С. 18-23.
2. Бурка О.А. Mycoplasma genitalium: що нового // Медичні аспекти здоров'я чоловіка. — 2018. — № 3 (30). — С. 33-35.
3. Бенюк В.О., Гончаренко В.М., Ластовецька Л.Д. Роль микст-інфекцій в генезі цервікальних інтраепітеліальних неоплазій // Медичні аспекти здоров'я чоловіка. — 2018. — № 3 (30). — С. 42-47.
4. Мавров Г.І. Хламидийні інфекції: біологія возбудителів, патогенез, клініка, діагностика, лікування, профілактика. — К., 2006. — 522 с.
5. Гурженко Ю.Н. Опыт использования препарата Левостад (левофлоксацин) у больных хроническим неспецифическим простатитом // Здоровье мужчины. — 2010. — № 1 (32). — С. 88-95.
6. Гурженко Ю.Н., Шуляк А.В., Спиридоненко В.В. Эффективность терапии больных урогенитальным хламидиозом, микоплазмозом и уреоплазмозом с применением препарата Левостад // Здоровье мужчины. — 2010. — № 2 (33). — С. 243-248.

В.І. Горовий, к. мед. н., доцент; О.М. Капшук; О.Л. Кобзін; Ю.Б. Потеха; А.В. Дубовий; В.Б. Мудрицький; С.П. Дмитришин, к. мед. н., доцент; В.В. Камінський; К.В. Марчук, Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова

Результати промежинної пластики стриктур та облітерацій заднього відділу уретри після перелому кісток таза

Переломи кісток таза супроводжуються розривами заднього відділу уретри у 3,5-19% хворих [1-4]. У пацієнтів із пошкодженнями задньої уретри перелом кісток таза зустрічається більш ніж у 90% випадків [5, 6]. Зазначимо, що лікування після травматичних стриктур та облітерацій заднього відділу уретри є одним із найбільш складних розділів пластичної хірургії. Незважаючи на впровадження сучасних ендоскопічних трансуретральних методів лікування [7, 8], на сьогодні золотим стандартом у лікуванні післятравматичних стриктур та облітерацій заднього відділу уретри залишається промежинна анастомотична пластика уретри [3, 5, 6, 9].

Еректильна дисфункція (ЕД) після розриву заднього відділу уретри спостерігається у 20-80% хворих. Її розвиток залежить від віку пацієнта, типу перелому кісток таза (двобічний перелом лобкових кісток частіше ускладнюється ЕД через пошкодження печеристих нервів, які проходять позаду лобкового симфізу поряд із простатично-перетинчастим відділом уретри), а також пошкодження цибулинно-печеристого м'яза, судинно-нервового пучка промежини та статевого члена, що призводить до порушення іннервації та кровопостачання печеристих тіл пеніса [3, 4, 6, 7, 10]. ЕД більш виражена в осіб із посттравматичними стриктурами (після перелому кісток таза), ніж із постзапальними та ятрогенними [10].

Мета дослідження полягала в аналізі результатів промежинної пластики уретри

в чоловіків зі стриктурами та облітераціями заднього відділу уретри після перелому кісток таза, а також у вивченні еректильної функції у пацієнтів після уретропластики.

Матеріали та методи дослідження

Проаналізовано результати промежинної пластики уретри у 62 хворих із стриктурами та облітераціями заднього відділу уретри після перелому кісток таза, які лікувалися в урологічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні імені М.І. Пирогова за останні 30 років – з 1987 по 2016 р. За віком учасники дослідження були розподілені таким чином: до 20 років – 3 хворих, 21-30 років – 21 хворий, 31-40 років – 12 хворих, 41-50 років – 13, 51-60 років – 7, старших за 60 років – 6 пацієнтів. Усі ушпиталені мали надлобковий дренаж через 3-6 міс після перелому кісток таза та розриву заднього відділу уретри.

Для діагностики стриктур та облітерацій уретри проводили калібрування уретри, висхідну уретрографію; для визначення протяжності стриктури (облітерації) задньої уретри – оглядову рентгенографію таза за методом зустрічних бужів, висхідну уретрографію в поєднанні з антеградною цистографією; за необхідності оцінки анатомо-функціонального стану нирок та верхніх сечових шляхів – ультразвукове дослідження нирок та екскреторну урографію (рис. 1). Облітерації заднього відділу уретри виявлено у 35 хворих, стриктури – у 27. Промежинну пластику уретри виконували шляхом висічення рубцевих тканин заднього відділу уретри, мобілізації периферійного та центрального кінців уретри (шийки сечового міхура) та накладанням циркулярного анастомозу «кінець в кінець» (без спатуляції кінців уретри) за допомогою шести вузлових лігатур (похромований кетгут, вікріл або дексон 3-0) [2] (рис. 2-7).

Для вивчення впливу перелому кісток таза та промежинної пластики уретри на еректильну функцію було проведено анонімне анкетування хворих із заповненням міжнародного опитувальника зі статевого здоров'я для визначення міжнародного індексу еректильної функції (International Index of Erectile Function, IIEF) [11]. ЕД визначається як неможливість досягти та/чи підтримувати ерекцію, достатню для здійснення успішного статевого акту. Максимальна сума балів за шкалою міжнародного

опитувальника становить 25. Показник IIEF ≤ 21 бал свідчить про ознаки ЕД. Хворі, у яких до перелому кісток таза мала місце ЕД, виключались із дослідження.

Результати

Час виконання промежинної пластики становив від 2 до 3,5 год. Шести (9,7%) хворим через значну крововтрату в операційній проводили переливання компонентів крові (еритроцитарна маса, свіжозаморожена плазма). У ранньому післяопераційному періоді зазначено такі ускладнення,

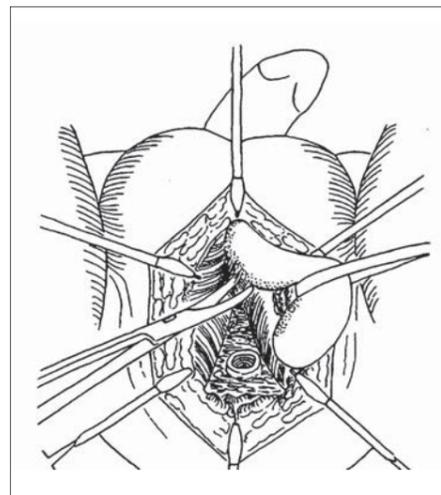


Рис. 5. Висічення рубцевих тканин, мобілізація центрального та периферійного кінців уретри

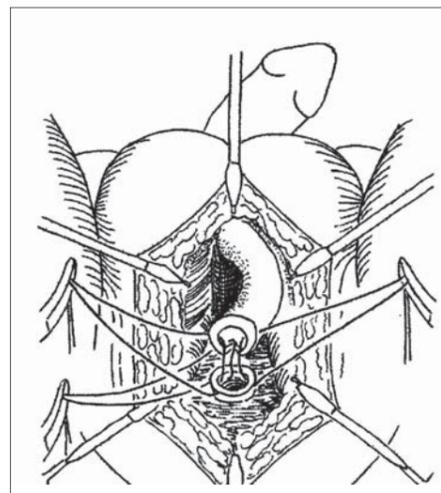


Рис. 6. Накладання циркулярного анастомозу «кінець в кінець» між кінцями уретри

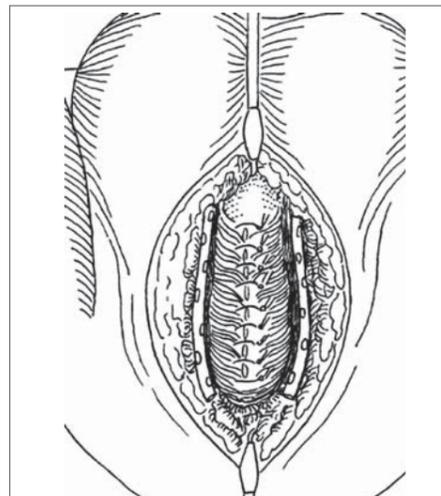


Рис. 7. Зашивання цибулинно-печеристого м'яза та шкіри промежини

як: нагноєння рани промежини у 4 (6,5%) чоловіків, кровотеча із шийки сечового міхура та рани промежини – в 1 (1,6%), уретро-промежинний свищ – в 1 (1,6%), гнійний уретрит – в 1 (1,6%), гострий епідидимоорхіт – у 3 (4,8%), загострення хронічного двобічного пієлонефриту – у 2 (3,2%), стресове нетримання сечі – в 1 (1,6%) пацієнта. Рецидив стриктури заднього відділу уретри виник у 8 (12,9%) осіб, із яких 4 (6,5%) перенесли повторну промежинну пластику уретри, 4 (6,5%) – бужування уретри під наркозом.

Хворим із нагноєнням рани промежини та гнійним уретритом було призначено промивання раньової поверхні та уретри антисептичним розчином.

Еректильну функцію після уретропластики оцінили у 23 чоловіків. ЕД легкого ступеня визначали при 17-21 балі IIEF, середньотяжкого – при 11-16 балах, тяжкого – при 1-10. Збереження еректильної функції після промежинної пластики уретри виявлено в 4 (17,4%) хворих із 23. Це були пацієнти, яким хірургічне втручання виконано у віці до 40 років. Відновлення еректильної функції у них відбувалось у строки від 3 до 6 міс після операції. ЕД легкого ступеня спостерігалась у 3 (13,0%) пацієнтів, середньотяжкого – у 6 (26,1%), тяжкого – у 10 (43,5%). 3-поміж 7 пацієнтів із тяжким ступенем ЕД, які застосовували силденафілу цитрат, у 4 – ефекту не було досягнуто. Це були хворі, яким хірургічне втручання виконано після 40 років та в яких мав місце рецидив стриктури уретри.

Висновки

Промежинна пластика уретри з приводу стриктур та облітерацій заднього відділу уретри після перелому кісток таза є складним хірургічним втручанням, яке дає можливість відновити акт сечовипускання у 83,1% хворих у ранньому та пізньому післяопераційному періодах. ЕД після промежинної уретропластики розвивається у 82,6% осіб. Пошук методів усунення ЕД у пацієнтів після перелому кісток таза та промежинної пластики уретри є перспективним.

Стаття друкується в скороченні.

Література

1. Ревенко Т.А. Сочетанные повреждения костей таза, мочевого пузыря и уретры. – Київ: Здоров'я, 1978. – 88 с.
2. Русаков В.И. Стриктуры и облитерации уретры. – Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовского университета, 1987. – 227 с.
3. Jordan G.H., McCammon K.A. Surgery of the penis and urethra. Campbell-Walsh Urology. 10th ed., Ch. 36. Philadelphia: W.B. Saunders, 2012. – P. 956-1000.
4. Kitrey N.D., Djakovic N., Gonsales M. et al. EUA Guidelines on urological trauma. – 2016. – P. 27-38.
5. Коган М.И. Стриктуры уретры у мужчин. Реконструктивно-восстановительная хирургия. – М.: Практическая медицина, 2010. – 143 с.
6. Schreiter F., Jordan G.H. Urethral reconstructive surgery. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2006. – 222 p.
7. Мартов А.Г., Саидов И.Р., Камалов А.А., Гушин Б.Л. Эндоскопическая реканализация в лечении облитераций уретры. Урология. – 2002, № 4. – С. 28-34.
8. Трапезникова М.Ф., Базаев В.В., Уренков С.Б. Сравнительный анализ результатов открытых и эндоскопических операций при облитерациях задней уретры у мужчин. Урология. – 2004, № 1. – С. 47-54.
9. Красулин В.В., Серебренников С.М., Жульнев А.П., Чибичян М.Б. Хирургическое лечение стриктур и облитераций уретры (с атласом рисунков). – Ростов-на-Дону, 2000. – 192 с.
10. Стаховский Э.А., Вукалович П.С., Черный В.И., Войленко О.А. Эректильная дисфункция у больных стриктурой уретры // Здоровье мужчины. – 2004, № 3 (10). – С. 196-197.
11. Rosen R.C., Riley A., Wagner A. et al. The International Index of Erectile Function (IIEF): multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology. 1997. – Vol. 49. – P. 822-830.
12. Палій Г.К., Ковальчук В.П., Деркач Н.М., Палій Д.В. Обгрунтування ефективності антисептичного препарату Дексан в лікуванні хворих на гнійно-запальні захворювання // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2010, № 1-2 (23). – С. 78-82.

Медицинські аспекти здоров'я чоловіка, 2017, № 3.



Рис. 1. Висхідна уретрограма у поєднанні з антеградною цистограмою в пацієнта з посттравматичною облітерацією перетинчасто-простатичного відділу уретри

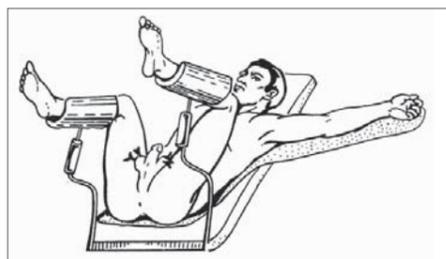


Рис. 2. Положення хворого на операційному столі

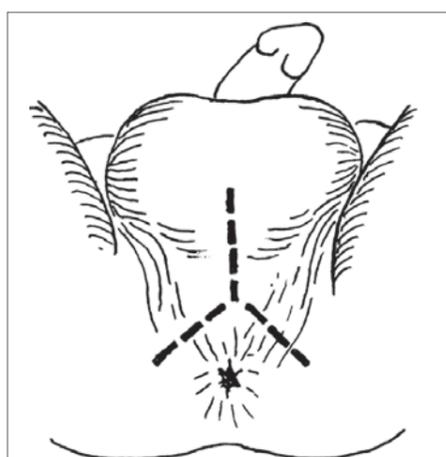


Рис. 3. Розріз шкіри промежини

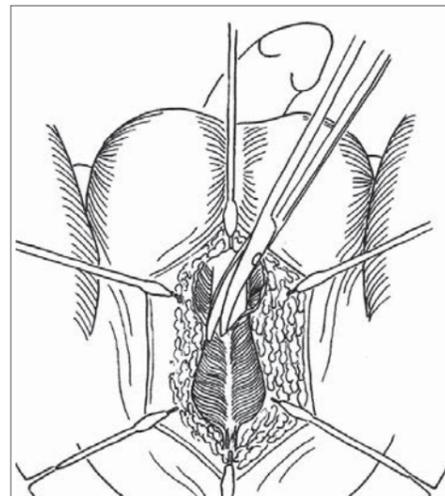


Рис. 4. Розсічення цибулинно-печеристого м'яза

Новости мировой медицины. Мочекаменная болезнь

Шведские ученые изучили механизм фрагментации камней при ударно-волновой литотрипсии

Разрушение камней при ударно-волновой литотрипсии происходит за счет возникновения эффекта Хопкинсона («расщепление» камня), компрессии конкрементов волной давления извне и кавитационного воздействия. Эти механизмы объясняют как грубую, так и тонкую фрагментацию камней, сообщается в исследовании швейцарской компании.

Дистанционная ударно-волновая литотрипсия (ДУВЛ) – единственный неинвазивный метод удаления почечных камней, который применяется с 1980 г. В его основе лежит простой принцип: короткие акустические волны проходят сквозь тело и фокусируются на камне.

Сегодня выпускается множество аппаратов для ДУВЛ, в которых применяются различные системы генерации ударных волн с разными параметрами акустических полей. Но механизмы фрагментации камней все еще обсуждаются. Сообщается о нескольких механизмах разрушения, таких как силы разрыва и сдвига, расщепление, квазистатическое, динамическое сжатие и кавитация. Прочность камней снижается при многократном воздействии ударных волн.

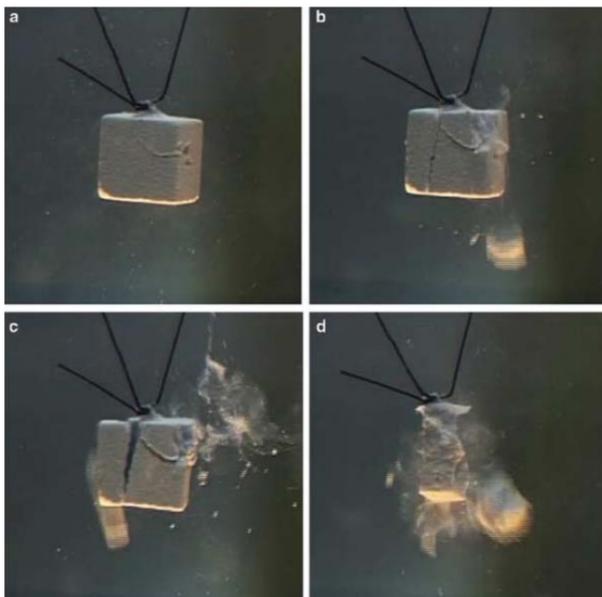
Детальное знание процесса фрагментации необходимо для повышения безопасности и эффективности процедуры.

Обычно механизмы разрушения изучают в лабораторных условиях на искусственных моделях камней. Оценивая «поведение» камней разных форм и размеров, исследователи сравнивают эффективность различных параметров ударной волны. Для имитации условий нахождения камня в почке применяются небольшие корзинки или латексные мешочки, в которых камни могут плавать и перемещаться на несколько миллиметров.

Однако в большинстве экспериментов оценивается воздействие одной ударной волны на модель камня. Тогда как в реальности для разрушения конкремента требуется несколько акустических ударов.

Специалисты использовали в своем исследовании бифилярную подвеску, которая позволила наблюдать горизонтальные перемещения модельных камней, их возврат в исходное положение и изменения, происходящие при многократном воздействии одинаковых акустических ударов. Для изучения параметров ударных волн в созданной модели почки применялись Шлирен-метод и фотоупругий модулятор света.

Измерения, проведенные на камнях в водной среде, позволили установить, что акустические волны воздействуют на камень с силой до 370 Н, ускорение камня при ударе достигает 100 тыс-200 тыс м/с², полученный импульс составляет 3,7×10⁻⁴ кг м/с. Авторы подчеркнули, что эти параметры достаточны для разрушения большинства почечных конкрементов у людей.



Картина разрушения камней при многократном воздействии ударных волн демонстрировала типичные признаки, характерные для эффекта Хопкинса и механизма передачи импульсов.

Визуализация с помощью Шлирен-метода и фотоупругого модулятора позволила детально проследить нарастание напряжения внутри акрилового образца камня, а также формирование вокруг него зрелых и коллапсирующих, излучающих вторичные ударные волны, кавитационных пузырьков.

Источник: Urolithiasis. 2018 Dec 6. doi: 10.1007/s00240-018-1102-6. [Epub ahead of print]

Температура ирригационной жидкости, используемой во время перкутанной нефролитотомии, влияет на осложнения операции и анестезии

Исследование, проведенное специалистами из Университета Харран (Турция), показало, что температура ирригационной жидкости влияет на многие параметры перкутанной нефролитотомии. Для пациентов с повышенными рисками кровотечений авторы рекомендовали использовать ирригационные растворы комнатной температуры, а для больных с повышенными рисками осложнений наркоза – растворы температуры тела. Подробный отчет о работе был опубликован в Journal of Endourology.

Перкутанная нефролитотомия (PCNL) является широко используемым хирургическим методом при камнях в почках размером более 2 см. Тем не менее, существует не так много данных о влиянии температуры ирригационной жидкости на успех и осложнения операции.

В своем исследовании турецкие специалисты изучили, как применение ирригационных растворов разной температуры связано с хирургическими и анестезионными рисками PCNL.

Эксперимент проводился с июня 2016-го по апрель 2018 г. Участие в нем приняли 108 пациентов с камнями в почках. Половине из них (54) операция была выполнена с ирригационной жидкостью температуры тела (37 °С, группа ТТ), остальным – с ирригационной жидкостью комнатной температуры (22 °С, группа КТ). По возрасту, гендерной принадлежности, росту, весу, ИМТ, размеру камней существенных различий между группами не было.

В ходе наблюдений авторы фиксировали температуру тела пациентов до и после нефролитотомии, объем использованного ирригационного раствора, продолжительность операции, продолжительность озноба во время пробуждения пациента, пре- и постоперационные показатели гемоглобина, потребность в переливании крови, потребность в анальгетиках и частоту развития инфекций мочеполовых путей в послеоперационном периоде.

Результаты исследования показали, что потребность в анальгетиках после операции в группе ТТ и КТ была одинаковой. Температура тела после операции у пациентов из группы ТТ была достоверно выше, чем у пациентов из КТ. Время пробуждения оказалось больше у тех, кому операция проводилась с ирригационной жидкостью комнатной температуры. В этой же группе специалисты зафиксировали более высокую частоту кровоизлияний.

Авторы заключили, что для облегчения пробуждения от наркоза целесообразнее использовать ирригационные растворы температуры тела, а для снижения рисков кровотечения – растворы комнатной температуры. Однако подчеркнули, что для подтверждения сделанных выводов необходимо провести дополнительные многоцентровые исследования.

Источник: J Endourol. 2018 Oct 3. doi: 10.1089/end.2018.0581.

Бессимптомные почечные камни у большинства пациентов не требуют вмешательства

Исследование, проведенное китайскими учеными, показало, что естественное течение бессимптомной мочекаменной болезни редко требует вмешательства. Хотя со временем вероятность роста камней или развития связанных с ними симптоматических событий возрастает. Самые высокие риски активности камней имеют пациенты с размерами конкрементов более 5 мм, сахарным диабетом и камнями не в нижней чашке почки, поэтому они должны находиться под регулярным наблюдением.

Китайские исследователи ретроспективно проанализировали данные 297 пациентов с бессимптомными почечными камнями, выбравших наблюдение в период с 2007 по 2017 г. Задачей специалистов было оценить долгосрочные исходы заболевания и выявить факторы, которые способствуют развитию связанных с камнями событий. Такими событиями считались: спонтанное отхождение камней, рост камней, возникновение симптомов или потребности во вмешательстве.

Пациенты ежегодно проходили ультразвуковое исследование и посещали врача, который расспрашивал их о развитии симптомов или осложнений болезни. Средняя продолжительность наблюдений составила 4,2 года.

Авторы подсчитали, что общая частота спонтанного отхождения камней, роста камней, развития связанных с камнями симптомов и возникновения потребности во вмешательстве составили 32,1%, 16,7%, 28,3% и 12,3% соответственно. Камни размером более 5 мм и расположенные в нижней чашке почки имели существенно меньше шансов на спонтанное отхождение. Пациенты с диабетом, гиперурикемией и конкрементами, расположенными не в нижней чашке почки (non-lower calyceal stone), были более склонны к росту камней. У пациентов с камнями более 5 мм и камнями не в нижней чашке чаще развивались симптомы заболевания.

Значимыми предикторами хирургического вмешательства были размеры камней более 5 мм и возраст пациентов старше 60 лет. 33 пациентам из группы наблюдения (11%) была проведена экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия и 3 (1%) – гибкая уретроскопия.

Результаты исследования были опубликованы в British Journal of Urology International.

Источник: BJU Int. 2018 Sep 25. doi: 10.1111/bju.14565.

Перкутанная нефролитотомия под контролем ультразвука и рентгена: результаты сравнительного метаанализа

Перкутанная нефролитотомия (ПНЛ) под УЗ-наведением обладает той же эффективностью, что и нефролитотомия под рентгенологическим контролем, но при этом связана с меньшей частотой осложнений. Кроме того, эту модификацию операции можно выполнять в положении пациента лежа на спине, что не отражается на ее результатах. К таким выводам пришла группа тайваньских исследователей после проведения метаанализа.

В настоящее время нефролитотомия признана одним из самых распространенных урологических заболеваний. Стандартным методом, рекомендованным для лечения камней почек размером более 20 мм, является ПНЛ. Контроль доступа к полостной системе почки обеспечивается с помощью различных систем визуализации – таких, как рентгеноскопия, ультразвук или комбинация обеих методик.

ПНЛ под рентгенологическим контролем в положении пациента лежа на животе считается предпочтительной и хорошо зарекомендовавшей себя модификацией операции. Однако она связана с повышенными рисками для здоровья пациента и медицинского персонала. К тому же позиция лежа на животе плохо подходит пациентам с ожирением, сердечно-сосудистыми патологиями и скелетными деформациями.

Внедрение в практику ПНЛ с УЗ-наведением позволило исключить лучевую нагрузку и повысить безопасность хирургического вмешательства. Кроме того, благодаря использованию ультразвука удаление камней стало возможным не только в положении пациента лежа на животе, но и на спине и боку, что снизило риски, связанные с проведением анестезии. По этим причинам специалисты очень заинтересованы в сравнении результатов двух вариантов операции.

Метаанализ тайваньских исследователей стал первым, в котором была сопоставлена эффективность нефролитотомии под ультразвуковым и рентгеновским контролем при выполнении в разных положениях тела пациента.

Поиск рандомизированных контролируемых исследований проводился в базах данных PubMed (MEDLINE), Embase и Кокрановской библиотеки. Первичными конечными точками были показатель полноты избавления от камней (stone-free rate) и частота осложнений. Вторичными – успешность доступа к конкременту, время проникновения в чашечку-мишень, число вспомогательных процедур, частота гемотрансфузий, величина снижения уровня гемоглобина после операции, длительность операции и время пребывания в стационаре.

По результатам поиска в обзор вошли 8 исследований, участие в которых в общей сложности приняли 966 пациентов. В сравнении с ПНЛ под рентгеновским контролем, операция под УЗ-наведением имела более благоприятный профиль безопасности при выполнении в любом положении тела пациента. Показатели полноты избавления от камней у обеих методик были одинаковыми. По вторичным контрольным точкам статистически значимой разницы выявлено не было.

Авторы заключили, что отсутствие недостатков делает ПНЛ под ультразвуковым контролем операцией выбора у различных групп пациентов с любой локализацией почечных камней.

Источник: World J Urol. 2018 Sep 22. doi: 10.1007/s00345-018-2443-z. По материалам <https://www.uroweb.ru/news>

Ученые сравнили эффективность ультразвукового исследования и компьютерной томографии в выявлении конкрементов мочевыводящих путей

Сонография позволяет оценивать размеры почечных камней примерно с той же точностью, что и компьютерная томография (КТ). Однако в целом ультразвуковой метод имеет ограниченные возможности в выявлении конкрементов, особенно если применяется неопытным радиологом или у пациентов с небольшими камнями, страдающих избыточным весом или с начальной степенью гидронефроза. Это показало исследование, проведенное специалистами Ширазского университета медицинских наук (Иран).

Золотым стандартом диагностики мочекаменной болезни (МКБ) у пациентов с острой болью в боку считается неконрастная усиленная КТ (noncontrast enhanced computed tomography). Специфичность этого метода в выявлении конкрементов достигает 94-99%, а чувствительность – 95-98%. Но лучевая нагрузка и высокая стоимость исследования препятствуют его широкому внедрению в практику. Гораздо чаще для диагностики МКБ применяется ультразвуковое исследование (УЗИ), поскольку это более дешевый и безопасный метод. Однако чувствительность и специфичность сонографии в обнаружении камней ниже: 24-81% и 83-100% соответственно. При этом на качество диагностики влияют такие факторы, как индекс массы тела (ИМТ) больного, его возраст и размер конкрементов.

Иранские ученые провели исследование, чтобы оценить точность ультразвукового метода в выявлении камней мочевыводящих путей в сравнении с КТ.

Исследование проводилось в период с 2015 по 2017 год. Участие в нем приняли 184 пациента с подозрениями на уролитиаз. Всем пациентам было проведено УЗИ, данные которого затем проверяли с помощью КТ.

Согласно полученным результатам у 184 пациентов УЗИ выявило 213 (75,5%) камней, в то время как КТ – 276 (97,2%). Чувствительность и специфичность ультразвукового метода составили 75,4 и 16,7% соответственно. Частота обнаружения камней в средних и дистальных отделах мочевыводящих путей была ниже, чем в других отделах. Этот показатель возрастал с увеличением размера конкремента. Размеры камней, определенные с помощью УЗИ и КТ, совпали в 73% случаев (коэффициент корреляции Пирсона составил 0,841).

На частоту выявления камней с помощью УЗИ влияли такие факторы, как размер камня, степень гидронефроза и вес пациента.

Результаты исследования были опубликованы в Research and Reports in Urology.

Источник: Res Rep Urol. 2018 Nov 15;10:199-203. doi: 10.2147/RRU.S178902.

По материалам <https://www.uroweb.ru/>

Новые факторы позволяют точнее предсказывать риск рецидива нефролитиаза

Специалисты Клиники Майо (Mayo Clinic) обнаружили новые факторы, позволяющие точнее предсказывать риск повторного образования камней в почках, в том числе у пациентов с ≥ 1 рецидивом нефролитиаза. Результаты исследования были опубликованы в научном издании Mayo Clinic Proceedings.

По данным разных авторов, частота рецидивов симптоматического нефролитиаза колеблется от 6,8 до 76,7%. При этом у некоторых пациентов диагностируется только один повторный эпизод заболевания, у других рецидивы случаются часто – такие пациенты страдают от хронических болей и переносят несколько хирургических вмешательств.

Для профилактики повторного образования камней в почках применяются медикаментозное лечение и диетотерапия. Однако эти меры обременительны для пациентов и могут сопровождаться побочными эффектами. Разработка точной модели для определения рисков рецидива должна помочь специалистам в принятии верного решения о тактике ведения таких больных.

Ранее специалисты Mayo Clinic уже разработали калькулятор (Recurrence Of Kidney Stone, ROKS), позволяющий рассчитать риск повторного образования камней в почках в течение ближайших 2-10 лет после первичного эпизода заболевания, исходя из наличия у пациента 11 предикторов. Чтобы оценить риск, необходимо заполнить все графы. Однако этот инструмент неприменим у пациентов, перенесших ≥ 2 эпизода симптоматического нефролитиаза.

Связь между количеством предыдущих эпизодов болезни и рисками рецидива в будущем до сих пор оставалась неясной. Хотя было получено несколько доказательств того, что рецидивы в анамнезе повышают риск повторного образования камней.

Специалисты Mayo Clinic провели исследование среди пациентов, перенесших ≥ 1 эпизод нефролитиаза, чтобы выявить у них предикторы повторного образования камней в почках после каждого нового эпизода заболевания и доработать калькулятор ROKS.

Для исследования были отобраны данные 3364 пациентов с 4951 эпизодом симптоматического нефролитиаза, которые проходили лечение в штате Миннесота (США) в период с 1 января 1984 года по 31 января 2017 года. Авторы изучили клинико-рентгенологические характеристики при каждом эпизоде заболевания.

Согласно полученным результатам частота рецидивов на 100 человеко-лет составила 3,4% после первого эпизода нефролитиаза, 7,1% – после второго, 12,1% – после третьего, 17,6% – после четвертого и последующих эпизодов.

Были определены следующие независимые факторы риска повторного образования камней: более молодой возраст; мужской пол; более высокий ИМТ; семейный анамнез камней в почках; беременность; выявление бессимптомных камней на рентгеновских снимках до первого эпизода; подозрение на конкремент до первого эпизода; определенный химический состав камня в анамнезе: бруситы, струвиты или уратные камни; отсутствие оксалатных камней в анамнезе; тазовая дистопия почки или расположение камня в нижней чашечке; отсутствие камней в мочеточничково-пузырном соустье; количество диагностированных по снимкам камней; диаметр самого крупного конкремента.

С-индекс (индекс конкордантности Harrell) с поправкой на «оптимизм» составил 0,681. Риск рецидива через 5 лет варьировал от 0,9 до 94% в зависимости от факторов риска, числа предыдущих эпизодов заболевания и количества лет с момента последнего эпизода.

Полученные данные авторы планируют использовать для корректировки калькулятора ROKS.

Источник: Mayo Clin Proc. 2018 Nov 29.

pii: S0025-6196(18)30757-2. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.09.016.

По материалам <https://www.uroweb.ru/>

Факторы, влияющие на развитие инфекционных осложнений после гибкой уретерореноскопии

С повышенными рисками инфекционных осложнений после гибкой уретерореноскопии (ГУРС) достоверно ассоциируются длительность операции >60 мин, возраст пациента моложе 40 лет и наличие у него патологии почек. К такому выводу пришли специалисты Учебной и исследовательской больницы Хасеки (г. Стамбул, Турция), чья работа была опубликована в журнале Urolithiasis.

За последние 30 лет подход к лечению МКБ существенно изменился. На смену открытым операциям пришли малоинвазивные методики, такие как ударно-волновая литотрипсия (УВЛ), перкутанная нефролитотомия (ПНТ) и ГУРС. Достоинства последней в том, что она позволяет получить доступ ко всем частям чашечно-лоханочной системы и обеспечивает отличную фрагментацию камня с помощью гольмиевого лазера. Недавно ГУРС была рекомендована в качестве альтернативной терапии первой линии нефролитиаза при размере камней <20 мм, поскольку в сравнении с ПНТ эта операция дает меньший процент осложнений, а в сравнении с УВЛ чаще позволяет достичь «состояния, свободного от камней» (stone-free rate).

Хотя эффективность ГУРС была доказана, проведение процедуры связано с определенными рисками, в частности с развитием инфекционных осложнений, например лихорадки, сепсиса и септического шока.

До сих пор нет единого мнения о факторах, влияющих на частоту послеоперационных осложнений. Турецкие специалисты провели проспективное исследование, чтобы выявить предикторы развития инфекций после ГУРС.

Авторы изучили данные 787 пациентов, которые оперировались в период с 2014 по 2018 год по поводу почечных камней в центре третичной помощи. Из них в исследование были включены 494 пациента. Всем больным была проведена ГУРС.

Участников разделили на 2 группы. В 1-ю вошли 463 больных, у которых не было инфекционных осложнений после операции, во 2-ю – 31 больной с таковыми.

Проведенный анализ показал, что средний возраст пациентов с инфекционными осложнениями был достоверно ниже (34,8 vs 44,7 года). При этом у них чаще отмечались почечные патологии (35,5 vs 12,3%). Среднее время операции во 2-й группе было значительно больше, чем в 1-й (65,3 vs 47,8 мин).

Частота достижения «состояния, свободного от камней» среди пациентов без инфекционных осложнений была выше, чем среди пациентов с развившимися инфекциями (85,3 vs 77,5%).

Авторы подчеркнули, что результаты их работы не являются окончательными и должны быть перепроверены в проспективных исследованиях с большим числом участников.

Источник: Urolithiasis. 2018 Nov 17. doi: 10.1007/s00240-018-1098-y.

По материалам <https://www.uroweb.ru/>

Резидуальные фрагменты почечных камней: клинические последствия и технологические инновации

Резидуальные фрагменты почечных камней размером ≤ 4 мм не должны оцениваться как клинически незначимые. К такому выводу пришли немецкие специалисты, сделавшие обзор исследований последних лет, посвященный последствиям оперативного лечения нефролитиаза. Работа была опубликована в журнале Current Opinion in Urology.

Несмотря на успехи, достигнутые в последние десятилетия в лечении нефролитиаза, далеко не все проблемы этого заболевания решены. Одной из основных является проблема резидуальных фрагментов камней, т. е. тех, что остались в почке после операции (как открытой, так и эндоскопической). Есть риск, что впоследствии из таких очагов образуются новые конкременты. Кроме того, резидуальные камни могут стать причиной развития стойкой инфекции мочевыводящих путей.

В последние годы позиция врачей в отношении резидуальных камней сместилась от тактики наблюдения в сторону активного поиска фрагментов с использованием инновационных методик. Специалистами были описаны новые технологии извлечения конкрементов с помощью магнитов, эндоскопического полиэтиленового контейнера и биосовместимых клеев. Были разработаны новые алгоритмы прогнозирования исходов хирургического лечения, в том числе с применением искусственных нейронных сетей (ANNs).

Специалисты из Фрайбургского университета (г. Фрайбург, Германия) провели исследование, в котором обобщили данные по теме резидуальных камней, полученные за последние годы, в частности изучили новые разработки в этой области.

По заключению исследователей в научной литературе накапливается все больше доказательств в пользу того, что резидуальные камни размером <4 мм некорректно считать клинически незначимыми. На самом деле только треть таких камней отходят спонтанно. В отдаленном периоде резидуальные фрагменты могут становиться причиной повторного хирургического вмешательства – дорогостоящего и значимо влияющего на благополучие пациентов.

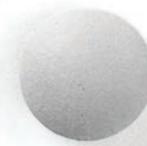
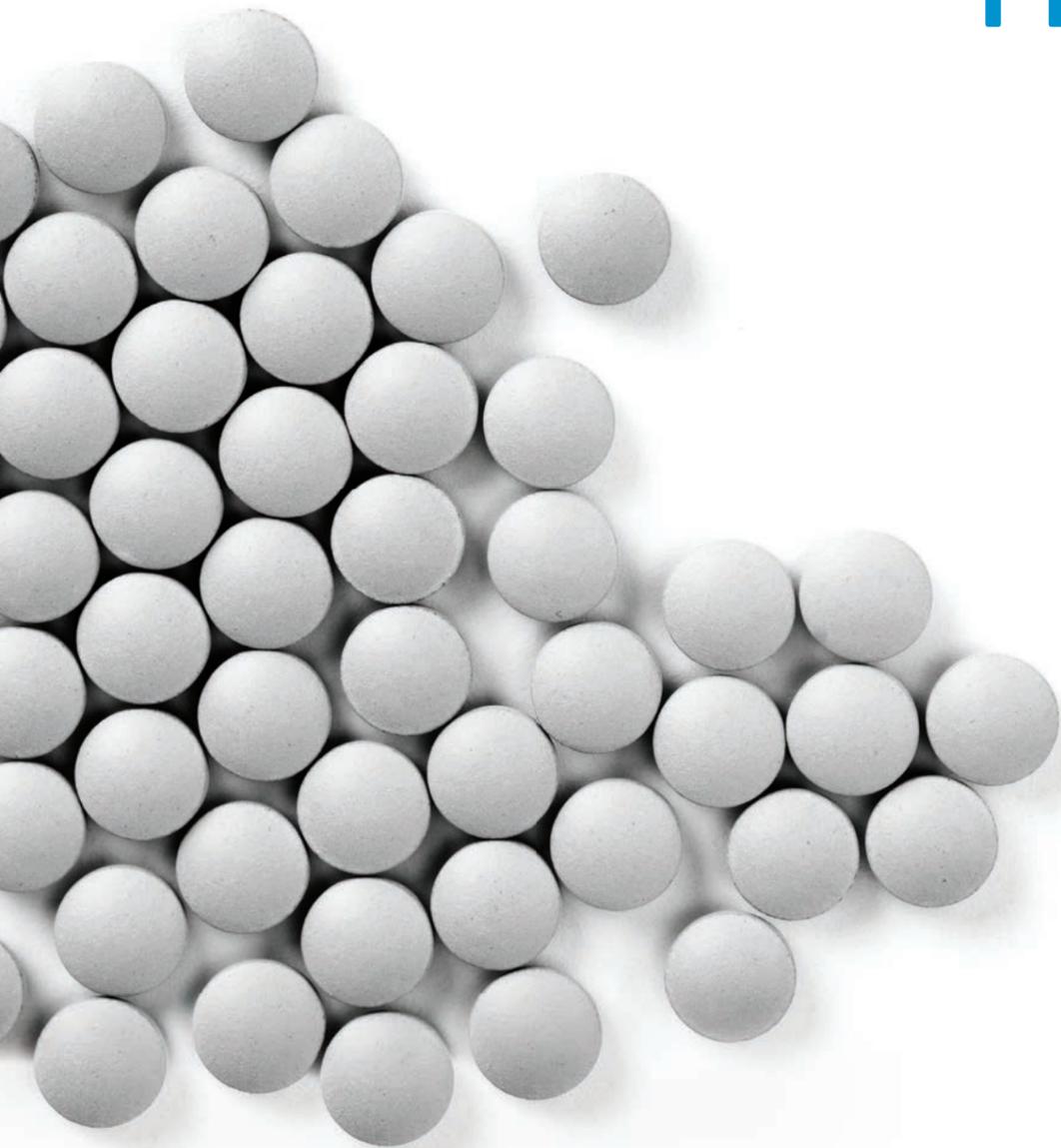
Несколько новых методов, разработанных для извлечения резидуальных камней, по мнению авторов, требуют дальнейших исследований in vivo для подтверждения их безопасности и эффективности.

Применение ANNs специалисты признали перспективным для прогнозирования исходов хирургического лечения камней и выбора оптимального метода вмешательства.

Источник: Curr Opin Urol. 2018 Nov 6. doi: 10.1097/MOU.0000000000000571.

Подготовила **Виктория Лисица**

Є тільки одна Віагра,[®] і це Віагра[®] Pfizer



Зустрічайте
НОВУ
упаковку



ВІАГРА® (силденафіл), таблетки вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг – 1 або 4 таблетки в упаковці; 100 мг – 1, 2, 4, 8 таблеток в упаковці.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання. Препарат Віагра® рекомендується застосовувати чоловікам із еректильною дисфункцією, яка визначається як нездатність досягти або підтримати ерекцію статевого члена, необхідну для успішного статевого акту. Для ефективної дії препарату Віагра® потрібне сексуальне збудження. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза препарату Віагра® становить 50 мг та застосовується у разі необхідності приблизно за годину до сексуальної активності. Залежно від ефективності та переносимості препарату дозу можна збільшити до 100 мг або знизити до 25 мг у таблетках. Максимальна рекомендована доза становить 100 мг. Частота застосування максимальної рекомендованої дози препарату становить 1 раз на добу. Більш детально – див. інструкцію. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або будь-якої з допоміжних речовин препарату. Одночасне застосування із донорами оксиду азоту (такими як амілітрит) або нітратами у будь-якій формі протипоказане, оскільки відомо, що силденафіл має вплив на шляхи метаболізму оксиду азоту/циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) та потенціє гіпотензивний ефект нітратів. Одночасне застосування інгібіторів ФДЕ5 (у тому числі силденафілу) зі стимуляторами гуанілатциклази, такими як ріоцигуат, протипоказане, оскільки може призвести до симптоматичної гіпотензії. Стани, при яких не рекомендована сексуальна активність (наприклад, тяжкі серцево-судинні розлади, такі як нестабільна стенокардія або серцева недостатність тяжкого ступеня). Втрата зору на одне око внаслідок неартеріальної передньої ішемічної невротії зорового нерва незалежно від того, пов'язана ця патологія із попереднім застосуванням інгібіторів ФДЕ5 чи ні. Наявність таких захворювань, як порушення функції печінки тяжкого ступеня, артеріальна гіпотензія (артеріальний тиск нижче 90/50 мм рт.ст.), нещодавно перенесений інсульт або інфаркт міокарда та відомі спадкові дегенеративні захворювання сітківки, такі як пігментний ретиніт (невелика кількість таких пацієнтів має генетичні розлади фосфодіестераз сітківки), оскільки безпека силденафілу не досліджувалася у таких підгрупах пацієнтів. **Побічні реакції.** Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції, як головний біль, припливи крові до обличчя, диспепсія, закладеність носа, запаморочення, нудота, приливи жару, порушення зору, порушення сприйняття кольору та затьмарення зору. Більш детально – див. інструкцію. **Особливості застосування.** Оскільки сексуальна активність супроводжується певним ризиком з боку серця, до початку будь-якого лікування еректильної дисфункції

лікар має оцінити стан серцево-судинної системи пацієнта. Засоби для лікування еректильної дисфункції, у тому числі й силденафіл, слід призначати з обережністю пацієнтам із анатомічними деформаціями пеніса (такими як ангуляція, кавернозний фіброз або хвороба Пейроні), або пацієнтам зі станами, що сприяють розвитку пріапізму. Більш детально – див. інструкцію. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** При дослідженні in vitro силденафіл – слабкий інгібітор ізоформ цитохрому P450. Дослідження in vivo: силденафіл має вплив на метаболізм оксиду азоту/циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), було встановлено, що цей препарат потенціє гіпотензивну дію нітратів, тому його одночасне застосування з донорами оксиду азоту або з нітратами в будь-якій формі протипоказане. Більш детально – див. інструкцію. **Фармакологічні властивості.** Силденафіл є потужним та селективним інгібітором цГМФ-специфічної фосфодіестерази 5 (ФДЕ5) у кавернозних тілах, де ФДЕ5 відповідає за розпад цГМФ. Більш детально – див. інструкцію. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для медичного застосування та проконсультуватись з лікарем. Інформація для лікарів і фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозиумах, конференціях з медичної тематики.

Реєстраційні посвідчення № UA/0313/01/02 та UA/0313/01/03 від 26.02.2018.

За додатковою інформацією звертайтеся до:
Представництва «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні:
03038, м. Київ, вул. Амосова, 12.
Бізнес-центр «Горизонт парк», тел.: (044) 391-60-50.

PP-VIA-UKR-0010

Таблетки Віагри, вкриті плівковою оболонкою блакитного кольору, у формі діаманту, із заокругленими крями, з тисненням «Pfizer». Таблетку зображено не в натуральний розмір. Всі інші таблетки зображено лише з ілюстративною метою.