



Урологія Нефрологія Андрологія



№ 3 (20) 2020 р.
12 000 примірників*
Передплатний індекс 86683



Член-кореспондент НАМН України,
доктор медичних наук, професор
Сергій Возіанов

**Сучасні підходи
до лікування
сечокам'яної хвороби**

Читайте на сторінці **8**



Член-кореспондент НАМН України,
доктор медичних наук, професор
Володимир Медведь

**Безсимптомна бактеріурія
та рецидивуючий
цистит у жінок:
що нового?**

Читайте на сторінці **10**



Доктор медичних наук,
професор
Віктор Стусь

**Гіперактивний
сечовий міхур:
сучасні
стандарти діагностики
та лікування**

Читайте на сторінці **27**



Доктор медичних наук,
професор
Дмитро Іванов

**Інфекції сечової системи
у дітей і дорослих:
настанови 2020.
Практичний аспект**

Читайте на сторінці **17**



Подія

**Нобелівська
неделя – 2020**

Читайте на сторінці **34**

Здоров'я нації – добробут держави



Диклоберл[®]

diclofenac sodium[®]

ДИКЛОФЕНАК № 1 В УКРАЇНІ¹



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

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протирематичні засоби. Код АТХ M01A B05. **Склад:** Ампули: 1 мл розчину для ін'єкції містить 25 мг диклофенаку натрію (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкції, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію); Капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.

Показання. Диклоберл[®] N75

Препарат при внутрішньом'язовому введенні призначений для лікування: запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, остеоартриту, спондилоартриту, вертебрального болювого синдрому, несуглобового ревматизму; гострих нападів подагри; ниркової та біліарної коліки; болю та набряку після травм і операцій; тяжких нападів мігрені.

Диклоберл Ретард

Поліпшення болю та зменшення запалення різного ступеня при різних станах, включаючи: патологію суглобів: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит, гострі напади подагри; гострі м'язово-скелетні захворювання, такі як періартрит (наприклад, плечопоясний періартрит), теніт, тендовагіт, бурсит; інші патологічні стани, спричинені травмами, у тому числі переломи, біль у попереку, розтягнення, вивихи, ортопедичні та інші незначні оперативні втручання.

Протипоказання. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізодів діагностованої виразки або кровотечі). Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку гіпертензивних кровотеч, незгорання крові, порушення гемостазу, гемокоагуляційних порушень чи цереброваскулярних кровотеч. Печінкова недостатність. Ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II–IV). Шемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда та інше.

Спосіб застосування та дози.

Диклоберл[®] N 75. Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування мінімальної ефективної дози протягом найменшого можливого терміну. Рекомендована початкова доза диклофенаку для дорослих становить 75–150 мг на добу (1 капсула Диклоберл[®] ретард 100 мг) залежно від вираженості симптомів захворювання. При тривалій терапії, як правило, достатньо є застосування 1 капсули Диклоберл[®] ретард 100 мг на добу. Якщо симптоми захворювання найбільш виражені впродовж ночі або вранці, Диклоберл[®] ретард необхідно застосовувати ввечері. Добова доза препарату не повинна перевищувати 150 мг. Капсули слід ковтати цілими, не розжовуючи, запивати рідиною, бажано під час їди. Діти. Диклоберл[®] ретард 100 мг не рекомендований для застосування дітям.

Побічні реакції. Біль у животі, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, розлад зору та диплопія, дзвін у вухах, нудота, блювання, діарея, також незначні шлунково-кишкові кровотечі, диспепсія, метеоризм, виразки шлунка або кишечника з кровотечею або без неї, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, ексема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні розлади, депресія, трижовість, нічні кошмари, безсоння та інше.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженою наказом МОЗ (Диклоберл[®] N75 №1562 від 08/07/2020, Диклоберл[®] ретард 100 мг від 06.03.2020 №630). Перед застосуванням, будь-ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування препарату.

Виробник. Диклоберл[®] ретард 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінкер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина, № UA/9701/04/01. Диклоберл[®] N75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія. РІТІ №UA/9701/01/01.

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

За додатковою інформацією про лікарський засіб звертайтеся за адресою:

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

1. За результатами роздрібного продажу лікарських засобів у грошовому вираженні в АТС-групі M01A B05 «Диклофенак» за січень 2019 – січень 2020 р., за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmExplorer»/«Фармстандарт» компанії «Proxima Research». 2. Pavelka K. A comparison of the therapeutic effect of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. Current Medical Research and Opinion. 2012 Jan;28(1):163–78 Jan;28(1):163–78. 3. Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл[®] N75 №1562 від 08/07/2020).

* Фармакологічні властивості.

UA-DIC-07-2020-V1-Visual. Затверджено 24.07.2020.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Лікування інфекцій сечовивідних шляхів в епоху антимікробної резистентності та нові антимікробні засоби

Поява стійких до антибактеріальних препаратів мультирезистентних штамів є проблемою глобального значення, оскільки призводить до зниження ефективності антибіотикотерапії.

У статті висвітлено новітні підходи до лікування інфекцій сечовивідних шляхів із позицій запобігання розвитку стійкості мікроорганізмів до лікарських засобів.

Ключові слова: неускладнений цистит, гострий пієлонефрит, антибіотикорезистентність, грамнегативні мікроорганізми.

Науковці Mazen S. Bader (медичний факультет Меморіального університету Ньюфаундленду, Канада), Mark Loeb (Університет Макмастера, Канада), Daniela Leto & Annie A. Brooks дослідили проблему антибіотикорезистентності у пацієнтів з інфекційними захворюваннями в урологічній практиці. Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) — одне із найбільш поширених бактеріальних захворювань, із яким стикаються клініцисти й збудниками якого є переважно грамнегативні бактерії, зокрема *Enterobacteriales* [1]. Відповідно до локалізації запального процесу ІСШ класифікуються наступним чином:

- ураження верхніх сечовивідних шляхів (пієлонефрит);
- ураження нижніх сечовивідних шляхів (уретрит, цистит, простатит) [2, 3].

Додатково ІСШ класифікуються на ускладнені або неускладнені інфекції, зумовлені наявністю певних факторів ризику [2, 3].

Лікування ІСШ є проблематичним, оскільки відмічається підвищення рівня поширеності антибіотикорезистентності грамнегативних мікроорганізмів, що призводить до обмеження терапевтичних заходів шляхом перорального застосування лікарськими засобами. Стійкість мікроорганізмів характеризується такими ознаками:

- продукція AmpC-β-лактамази, що спричиняє стійкість ентеробактерій до цефалоспоринів;
- продукція ентеробактеріями β-лактамази розширеного спектра дії (Extended-spectrum β-lactamases, ESBL-E);
- стійкість *Enterobacteriales* до карбапенемів (Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE);
- мультирезистентність (multi-drug resistant, MDR);
- *Pseudomonas aeruginosa* [4].

Вибір стратегії лікування ІСШ потребує системного підходу для підтвердження наявності запального процесу, його типу (локалізація, наявність ускладнень); оцінки факторів ризику ураження стійкими до антибактеріальних засобів мікроорганізмами; вибору оптимальних доз препарату, шляху введення та тривалості емпіричного антибактеріального режиму на основі антибіограми [2, 5].

Неускладнений цистит

Неускладнені інфекційні захворювання нижніх сечовивідних шляхів зазвичай обмежуються гострим циститом у здорових невагітних жінок репродуктивного віку без ознак структурних урологічних аномалій [2]. Значну частину всіх призначених антибактеріальних препаратів використовують для лікування неускладнених ІСШ. Враховуючи цей факт, урологічним пацієнтам необхідно відповідально та свідомо призначати антибактеріальну терапію, оскільки зростання резистентності патогенів відмічається саме у цій групі [2, 5, 6].

Посів сечі та проведення тестування для визначення чутливості до антибіотика для пацієнтів із неускладненим гострим циститом не схвалюються клінічними рекомендаціями через відсутність впливу на тактику лікування [5, 6]. Гострий неускладнений цистит найчастіше зумовлений *Enterobacteriales*, *Enterococcus* та *Staphylococcus saprophyticus*. Серед *Enterobacteriales spp.* у 80% випадків збудниками є:

- *Escherichia coli*;
- *Klebsiella spp.*;
- *Proteus spp.* [7, 8].

Перелік емпіричних антибіотиків першої лінії для лікування гострого бактеріального циститу в інших випадках у здорових невагітних жінок репродуктивного віку, рекомендований Американським товариством інфекційних хвороб (IDSA), включає:

- 5-денний курс препаратами нітрофуранового ряду, наприклад ніфуратель;
- 3-денний курс триметоприм-сульфаметоксазолом, за умови якщо поширеність резистентності *E. coli* до триметоприм-сульфаметоксазолу становить <20%;
- разовий прийом фосфоміцину триметамолу в дозі 3 г.

Препаратами другої лінії є фторхінолони та оральні β-лактамі антибіотики (амоксацилін-клавуланат, цефалексин) [2].

Препарати нітрофуранового ряду, фосфоміцин і півмецилін, є найбільш активними протимікробними препаратами *in vitro* проти *E. coli*, включаючи вплив на ESBL-E та утворення AmpC-β-лактамази, що продукується цим мікроорганізмом в амбулаторних пацієнтів із гострим циститом. Крім того, рівень стійкості до цих антибіотиків не підвищується протягом тривалого часу [7, 9, 10].

Фосфоміцин триметамін — розчинна сіль фосфоміцину — використовується як пероральна монотерапія у жінок

при неускладнених ІСШ, спричинених *E. coli* та *Enterococcus faecalis* [2] і не рекомендований для лікування ІСШ, що викликані *Klebsiella spp.* Хоча цей препарат є активним проти інших резистентних грамнегативних організмів, дані, що підтверджують його ефективність у лікуванні мультирезистентних уропатогенів або ускладнених ІСШ, обмежені. Крім того, існує ймовірність підвищення резистентності до фосфоміцину за умови широкого використання [13-19].

Інтерпретація чутливості до фосфоміцину є варіабельною в різних регіонах — різняться пороги чутливості, показані лабораторними дослідженнями, та методи тестування для визначення рівня сприйнятливості. Тест на чутливість до фосфоміцину є низькочутливим щодо виявлення резистентних колоній і залежить від показників стійкості до *K. pneumoniae* [20]. У дослідженнях R.X. Wijma et al. (2018) було виявлено значну міжособистісну фармакокінетичну мінливість у порції сечі після прийому фосфоміцину триметамолу у дозі 3 г у 40 здорових жінок із нормальною функцією нирок [21].

У відкритому рандомізованому дослідженні 513 жінок із неускладненою ІСШ встановлено, що препарати нітрофуранового ряду є кращими лікарськими засобами порівняно з фосфоміцином (монотерапія у дозі 3 г) як клінічно, так і мікробіологічно, навіть при лікуванні ІСШ, спричиненої *E. coli* [22]. Отже, за умови відсутності додаткових даних препарати нітрофуранового ряду слід використовувати як лікарські засоби першої лінії при лікуванні гострого циститу, крім випадків резистентності, алергії або порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв). У разі відсутності ефективності терапії препаратами нітрофуранового ряду фосфоміцин слід використовувати як альтернативний антибіотик.

Триметоприм-сульфаметоксазол не рекомендовано застосовувати як варіант емпіричного лікування для неускладненого циститу в кількох регіонах, оскільки він має високий показник стійкості *E. coli*, що перевищує 20%, особливо у великих містах. Проте регіональну різницю у стійкості до антибіотиків слід розглядати умовно [7, 9, 10, 23]. Застосування цього препарату в пацієнтів похилого віку слід обмежити, враховуючи ризик розвитку гострої ниркової недостатності та гіперкаліємії [24].

Фторхінолони не рекомендовані для лікування неускладненого циститу внаслідок підвищення рівня стійкості мікроорганізмів, особливо серед *E. coli* [25]. Разом із тим їх можна використовувати у таких випадках:

- як емпіричне лікування (або якщо терапія спрямована на виявленого збудника) неускладненого циститу із резистентністю до препарату або алергічних реакцій на антибіотики першої лінії (препарати нітрофуранового ряду та фосфоміцин);
- при порушенні функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв);
- якщо ІСШ викликані іншими *Enterobacteriales*, окрім *E. coli* (*Enterobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Providencia spp.*, *Serratia marcescens*), *P. aeruginosa* та *Stenotrophomonas maltophilia* [8].

Пероральні цефалоспорино є четвертими за активністю протимікробними засобами проти *E. coli* після препаратів нітрофуранового ряду, фосфоміцину й півмецилінаму. Здебільшого пероральні цефалоспорино використовуються:

- як емпіричне лікування (або якщо терапія спрямована на виявленого збудника) неускладненого циститу з резистентністю до препарату або за алергічних реакцій на антибіотики першої лінії (препарати нітрофуранового ряду та фосфоміцин);
- при порушенні функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв);
- якщо ІСШ викликані іншими *Enterobacteriales*, окрім *E. coli* (*K. pneumoniae*, *P. mirabilis*) [8].

Ускладнені ІСШ та гострий пієлонефрит

Ускладнені ІСШ пов'язані з основним захворюванням, що підвищує ризик повторного інфікування або змушує відмовитись від лікування внаслідок функціональних чи анатомічних аномалій сечовивідних шляхів [5, 6]. Лікування ускладнених ІСШ та гострого пієлонефриту часто вимагає внутрішньовенного введення емпіричного антибіотика широкого спектра дії [6]. Проте у разі задовільної терапевтичної відповіді на початкове лікування й за умови наявності результату тестування на чутливість до антимікробних препаратів рекомендовано продовження терапії пероральним антибіотиком, до якого колонії мікроорганізмів є нестійкими навіть у пацієнтів із бактеріємією [38].

Цефалоспорино (препарати цефалоспоринового ряду) є першим рекомендованим емпіричним методом лікування гострого пієлонефриту за умови відсутності факторів ризику розвитку резистентності, таких як ESBL-E, *P. aeruginosa* або *Enterococci* [2, 5, 39].

Фактори ризику розвитку ІСШ, резистентних до цефалоспоринів широкого спектра:

- старший вік;
- проживання в будинках престарілих (хоспісах);
- попередньо проведена антимікробна терапія;
- лікування триметоприм-сульфаметоксазолом протягом 6 міс;
- госпіталізація;
- злоякісні пухлини;
- цукровий діабет;
- періодичні ІСШ [17, 40].

Хоча рівень стійкості *E. coli* до пероральних цефалоспоринів у деяких регіонах становить <10%, їх не слід застосовувати як емпіричне лікування неускладненого гострого пієлонефриту через відсутність клінічних доказів [7, 8]. Утім пероральні цефалоспорино використовуються для продовження лікування неускладненого гострого пієлонефриту після парентеральної терапії, якщо колонії мікроорганізмів є сприйнятливими або рівень супротиву низький [41-43].

Фторхінолони не рекомендовані для емпіричного лікування гострого пієлонефриту, оскільки рівень стійкості до фторхінолонів *E. coli* перевищує 10% у кількох регіонах [7-9, 23, 65]. Крім того, їх не застосовують як емпіричне лікування ускладненої ІСШ або гострого пієлонефриту в пацієнтів із факторами ризику розвитку резистентності ESBL-E через високі показники стійкості [7, 35]. Фторхінолони можна використовувати як знижувальну терапію після парентерального лікування, якщо колонії збудника є сприйнятливими [38, 66].

Фінафлоксацин — це внутрішньовенний і пероральний препарат фторхінолонового ряду, що екскретується із сечею і має вищу ефективність у середовищі з кислим рН на відміну від ципрофлоксацину та левофлоксацину. Він є ефективним проти стійких до фторхінолонів *E. coli* та ESBL-E [67, 68]. Карбапенеми вважаються антимікробними засобами вибору для лікування ускладненої ІСШ та гострого пієлонефриту, особливо тяжких інфекцій, спричинених ESBL-E. Ертапенем є препаратом першої лінії з-поміж карбапенемів для лікування ускладненої ІСШ та гострого пієлонефриту, викликаного ESBL-E, завдяки своїй ефективності, зручності для амбулаторного лікування та вужчому спектру дії порівняно з іншими карбапенемами [70, 71].

Протимікробні засоби нової генерації. Нещодавно з'явилися нові протимікробні засоби (цефтолозан/тазобактам, цефтазидим/авіабактам, меропенем/ваборбактам, плазоміцин), які затверджені для лікування ускладненої ІСШ та гострого пієлонефриту, спричиненого MDR-мікроорганізмами. Вкрай важливим рішенням є використання цих протимікробних засобів лише як крайнього засобу лікування ІСШ, спричинених MDR-організмами, що стійкі до антимікробних препаратів старої генерації, оскільки існує потреба в захисті цих антибіотиків від розвитку стійкості. Також наполегливо рекомендовано обачно використовувати протимікробні засоби старої генерації під час лікування ІСШ відповідно до сприйнятливості, клінічних параметрів та факторів ризику розвитку стійкості до антибіотиків у пацієнтів.

Карбапенеми залишаються препаратами вибору з доведеною ефективністю у хворих із ускладненою ІСШ та гострим пієлонефритом, особливо викликані ESBL-E [70, 82]. Піперацилін-тазобактам використовується при лікуванні ІСШ легкого й середнього ступенів тяжкості, що спричинені сприйнятливою ESBL-E, або якщо мінімальна інгібуюча концентрація є низькою, натомість як цефепім не слід використовувати у цьому випадку [80]. Хоча цефтолозан/тазобактам і цефтазидим/авіабактам можуть застосовуватися для лікування інфекцій ESBL, вони мають бути зарезервовані для лікування ускладненої ІСШ та гострого пієлонефриту через мультирезистентність *P. aeruginosa* (обидва) та CRE (лише цефтазидим/авіабактам) [44, 56]. Меропенем/ваборбактам використовується переважно для лікування ускладненої ІСШ та гострого пієлонефриту, що спричинені карбапенемаза-продукуючою *K. pneumoniae*, з урахуванням ефективності та наявності потенційного бар'єра, що запобігає розвитку стійкості [89, 90, 92].

Враховуючи небезпеку розвитку стійкості мікроорганізмів, при лікуванні ІСШ наполегливо рекомендується консультація інфекціоніста, мікробіолога або команди фахівців з управління антимікробними препаратами.

Публікується у скороченні. За матеріалами M.S. Bader et al. (2019): Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents, Postgraduate Medicine.

Підготувала Вероніка Яремчук



Застосування нестероїдних протизапальних препаратів у формі ректальних супозиторіїв в урологічній практиці: фокус на диклофенак натрію

У статті представлено переваги застосування ректальних супозиторіїв диклофенаку натрію у складі комплексної терапії урологічних захворювань. Результати численних досліджень свідчать, що порівняно з багатьма іншими нестероїдними протизапальними препаратами диклофенак має краще поєднання анальгезуючого та протизапального ефектів і володіє оптимальним співвідношенням «ефективність/безпека», особливо у формі ректальних супозиторіїв.

Ключові слова: захворювання сечостатевої системи, запалення сечовивідних шляхів, больовий синдром, диклофенак натрію, ректальні супозиторії.

Диклофенак натрію в урологічній практиці

Застосування НПЗП в урологічній практиці, зокрема диклофенаку, є невід'ємним компонентом комплексного лікування захворювань сечостатевої системи. Диклофенак натрію має високу доведену клінічну ефективність у комплексному лікуванні запальних захворювань сечовивідних шляхів. Це пояснюється передусім його здатністю інгібувати ЦОГ-2 та утворення простагландинів, надмірна секреція яких супроводжує запальні процеси сечового міхура (Lecsi A. et al., 2000). Простагландини викликають подразнення капсаїцин-чутливих первинних аферентних нервових закінчень, спричиняючи цим детрузорну гіперрефлексію й, як наслідок, розлади сечовипускання. З огляду на це призначення НПЗП, зокрема диклофенаку, дозволяє зменшити негативні ефекти ЦОГ-2, відповідно, полегшити основні симптоми запальних захворювань органів сечостатевої системи. Відомо також, що основні властивості диклофенаку виходять за рамки інгібування ізоферментів ЦОГ і включають мультимодальну активність, а в деяких випадках — навіть нові механізми дії. До останніх, зокрема, належать пригнічення субстанції Р та гамма-рецепторів, які активуються проліфератором пероксисом (PPAR-γ); блокування кислоточутливих іонних каналів; порушення продукції інтерлейкіну 6, а також пригнічення NMDA-рецепторів гіпералгезії (Gan T.J. et al., 2010).

Слід також підкреслити властивість диклофенаку підвищувати активність протимікробної терапії. Так, його застосування продемонструвало потенціюючий антибактеріальний ефект стосовно поширених бактеріальних штамів, зокрема *Escherichia coli* — одного з основних збудників неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів (Mazumdar K. et al., 2006). До того ж у нещодавньому дослідженні A. Kronenberg et al. (2017) виявлено ймовірну здатність диклофенаку зменшувати потребу в застосуванні антибіотиків та знижувати ризик розвитку антибіотикорезистентності в пацієнтів із неускладненими інфекціями сечовивідних шляхів.

Не менш високу ефективність диклофенак продемонстрував при веденні хворих із розладами системи сечовивідлення. Результати одного плацебо-контрольованого дослідження показали, що його застосування в пацієнтів із нічною поліурією достовірно знижувало середню частоту нічних сечовипускань та частку нічного діурезу, при цьому зміни об'єму добового діурезу відзначено не було (Giles C., 2006). Крім того, Y. Xu et al. (2013) встановили властивість диклофенаку зменшувати скорочення детрузора сечового міхура як *in vitro*, так й *in vivo*, що свідчить про потенційну ефективність застосування диклофенаку у хворих із гіперактивністю сечового міхура. Таким чином, широкий спектр фармакологічної дії диклофенаку зумовлений його здатністю впливати на різноманітні рівні та ланки патогенезу больового синдрому, що проявляється у його більш вираженому анальгетичному ефекті порівняно з іншими нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП). Крім того, збалансований вплив диклофенаку на ЦОГ-1 і ЦОГ-2 забезпечує сприятливий профіль безпеки, а саме порівняно нижчий ризик ulcerогенної дії та серцево-судинних ускладнень.

Отже, призначення диклофенаку може значно полегшити больові та дизуричні симптоми, а також потенціювати дію антибактеріальних засобів в осіб із гострими та хронічними захворюваннями сечостатевої системи.

Переваги застосування диклофенаку після оперативних втручань на органах сечостатевої системи

Рациональний менеджмент гострого післяопераційного болю забезпечує швидке функціональне відновлення пацієнтів, знижує ризик післяопераційних ускладнень та запобігає розвитку стійкого хронічного больового синдрому. Одним із основних завдань адекватної післяопераційної анальгезії є забезпечення якнайшвидшого зниження дози опіоїдів, що може бути досягнуто шляхом поєднаного використання знеболювальних лікарських засобів із різних фармакологічних груп. У даному випадку застосування препаратів групи НПЗП, наприклад диклофенаку, є безпечною та ефективною альтернативою, що зумовлено його вираженими опіоїдзберігаючими властивостями. Цей факт підтверджує дослідження M. Nikooseresht et al. (2016), яке продемонструвало явні переваги застосування фентанілу в комбінації з диклофенаком для купірування больового синдрому в післяопераційному періоді.

Згідно з результатами дослідження, зазначена схема терапії забезпечувала більш адекватне післяопераційне знеболення, а також зменшувала потребу у використанні опіоїдних анальгетиків.

Попри доведену ефективність НПЗП при лікуванні післяопераційного болю, їх застосування дуже часто пов'язано з підвищеним ризиком післяопераційних кровотеч, що становить серйозну проблему хірургічного лікування урологічних захворювань. Незважаючи на це результати дослідження показали, що знеболювальна терапія диклофенаком у післяопераційному періоді виявилася безпечною в осіб урологічного профілю (Kara C. et al., 2010).

Таким чином, результати вищенаведених досліджень свідчать, що застосування диклофенаку натрію після оперативних втручань на органах сечостатевої системи забезпечує оптимальний контроль болю та зменшує потребу в опіоїдних анальгетиках. При цьому така терапія характеризується низькою частотою побічних реакцій, що значно підвищує прихильність пацієнтів до лікування й, відповідно, забезпечує швидке одужання.

Лікарські засоби у формі ректальних супозиторіїв: переваги застосування

НПЗП, у тому числі й диклофенак, можна застосовувати у різних формах, проте деякі з них, а саме ректальні супозиторії, мають очевидні переваги.

Супозиторії — це дозовані лікарські форми, що мають тверду консистенцію при кімнатній температурі й розплавляються або розчиняються при температурі тіла. Для досягнення необхідного терапевтичного ефекту супозиторії повинні мати певні фізичні та хімічні властивості.

Якими ж є переваги застосування НПЗП у формі ректальних супозиторіїв? Насамперед їх уведення забезпечує високу біодоступність діючих речовин (що порівнянна із такою при ін'єкційному введенні), запобігає розвитку багатьох побічних явищ, є зручним та безболісним, надає можливість вводити комбінацію декількох несумісних лікарських речовин.

Серед ключових компонентів супозиторіїв виділяють: діючу речовину та ліпофільну або гідрофільну основу, якість якої має не менш важливе значення, ніж якість діючої речовини. Адже якщо основа буде подразнювати слизову оболонку прямої кишки, це може викликати відповідну реакцію товстої кишки у вигляді спорожнення кишечника, що унеможливить перспективу повного вивільнення й абсорбції лікарського засобу.

Геометрична форма супозиторію також має дуже важливе значення, адже від неї залежить швидкість та зручність його введення. Ректальні супозиторії можуть мати форму конуса, циліндра із загостреним кінцем та торпеди, тобто тіла із загостреним кінцем і стовщенням посередині. При введенні у пряму кишку супозиторій має здолати рефлекторний опір сфінктера, що закриває анальний отвір. Якщо супозиторій має конічну форму, то по мірі його введення опір сфінктера збільшується й діє на свічку до моменту повного її занурювання, що потребує додаткового пальцевого проникнення у кишку. Супозиторій циліндричної форми зустрічає протидію м'язів лише при входженні загостреної його частини, оскільки має однаковий діаметр по всій довжині. Натомість при введенні торпедоподібного супозиторію опір відчувається до моменту введення найширшої частини, після чого завдяки рефлекторному стисканню й силі інерції свічка швидко сама входить у пряму кишку, що не потребує додаткового пальцевого проникнення, а отже, завдає меншого дискомфорту пацієнту та збільшує його прихильність до лікування. Тобто можна дійти висновку, що найбільш раціональною ректальною формою є форма торпеди. Використання ректальних супозиторіїв стає особливо актуальним, коли інші шляхи введення препарату неприйнятні (за наявності захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, протипоказань до використання ін'єкцій, за високої температури, неприємного стану тощо), і супозиторії залишаються одним із засобів доставки препарату в організм пацієнта (Ромелашвілі О.С. та співавт., 2008). Крім того, нижні гемороїдальні вени, що оточують товсту кишку, абсорбують діючу речовину та ініціюють її циркуляцію по всьому організму, при цьому оминаючи печінку.

Терапевтична ефективність НПЗП у даній лікарській формі підтверджена численними дослідженнями. Зокрема, для супозиторіїв із диклофенаком натрію визначено швидке

досягнення максимальної концентрації лікарської речовини у крові, біодоступність якої складає 126% (Anderson B.J. et al., 2004).

Отже, введення лікарських засобів у формі супозиторіїв має низку переваг, зокрема завдяки зручності, безболісності їх застосування та високій біодоступності лікарського засобу, тобто як найбільш раціональна ректальна форма.

Переваги застосування диклофенаку у формі ректальних супозиторіїв у практиці лікаря-уролога

До ключових переваг диклофенаку натрію (Диклоберл®) виробництва компанії «Берлін-Хемі» належить велике різноманіття його лікарських форм — він представлений у вигляді таблеток, капсул, розчинів для ін'єкцій та ректальних супозиторіїв. Це дає змогу індивідуально підібрати дозу та оптимальний спосіб введення диклофенаку. Крім того, можливість комбінування різних лікарських форм препарату посилює знеболювальний ефект і знижує ризик розвитку побічних реакцій.

З-поміж усіх форм випуску диклофенаку слід виокремити переваги його використання у вигляді ректальних супозиторіїв. Так, введення препарату *per rectum* дозволяє уникнути небажаних наслідків, які можливі при парентеральному застосуванні (зокрема, розвитку м'язових некрозів, інфільтратів та нагноєнь у місці ін'єкції), й у такий спосіб значно підвищити прихильність пацієнтів до лікування. Крім того, при ректальному введенні препарату знижується ризик ураження слизової шлунково-кишкового тракту, що також є суттєвою перевагою над пероральними формами.

Варто також відзначити, що застосування супозиторіїв диклофенаку в комбінації з іншими формами цього препарату дозволяє досягти кращого терапевтичного ефекту завдяки більш рівномірній та тривалій підтримці концентрації активної речовини у крові.

Натепер зібрано велику кількість даних, що підтверджують ефективність ректальних супозиторіїв Диклоберл® у лікуванні запальних захворювань сечостатевої системи. Зокрема, результати вітчизняного дослідження В.Г. Мігова (2013) свідчать про доцільність застосування диклофенаку в супозиторіях при комплексній терапії пацієнтів із хронічним калькульозним простатитом із метою зниження інтенсивності больового синдрому.

Доведено також виражену протибольову дію ректальної форми диклофенаку під час здійснення деяких урологічних інвазивних методів дослідження. Так, M. Nadeem et al. (2012) виявили, що супозиторії диклофенаку як превентивна анальгезія значно знижували інтенсивність болю при проведенні гнучкої цистоскопії. Крім того, застосування цієї форми препарату в поєднанні з лідокаїном у формі гелю *per rectum* забезпечувало достатній знеболювальний ефект під час проведення трансректальної біопсії простати (Iger B. et al., 2005).

Диклофенак натрію у формі ректальних супозиторіїв (Диклоберл®) зарекомендував себе як високоефективний та зручний у використанні препарат із гарантованою німецькою якістю. Супозиторії Диклоберл® мають унікальну торпедоподібну форму, що зберігається при кімнатній температурі та у процесі введення у пряму кишку. Це робить їх застосування максимально простим і комфортним для пацієнта без будь-яких неприємних відчуттів та необхідності пальцевого проникнення, що значно сприяє підвищенню прихильності до лікування. До того ж різноманітність дозування супозиторіїв Диклоберл® (50 та 100 мг) дозволяє легко підібрати необхідну дозу препарату й коригувати її під час терапії. Добова доза супозиторіїв Диклоберл® становить 100–150 мг і залежить від вираженості больового синдрому та інтенсивності запальних процесів. При цьому з метою досягнення адекватного знеболювального ефекту слід враховувати можливість комбінування препарату з іншими його формами.

Отже, результати численних досліджень свідчать, що застосування диклофенаку забезпечує адекватний контроль больового синдрому та знижує інтенсивність запальних процесів, безпосередньо пов'язаних з урологічними захворюваннями. Саме такими властивостями повною мірою володіє препарат Диклоберл® у формі супозиторіїв, що дозволяє рекомендувати його для широкого застосування при веденні пацієнтів урологічного профілю.

Література

1. Pruthi R.S., Kouba E. et al. Cyclooxygenase-2 inhibitors and other NSAIDs in urology: Current peril or future promise. J. Urology. June 2006.
2. Bader P., Echtle D. et al. Guidelines on pain management in urology. March 2009.
3. Горячев Д.В. Возможности использования ректальных суппозиториях с НПВП. — РМЖ. — 2003. — № 7.
4. Cengiz K. et al. Analgesic efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs after transurethral resection of prostate. Int. braz j urol. Jan./Feb. 2010.
5. Pontari M.A. Inflammation and anti-inflammatory therapy in chronic prostatitis. Urology, 2002, 60 (6), 29–33. doi:10.1016/s0090-4295 (02) 02381-6.

Підготувала **Лілія Нестеровська**

Сергію Петровичу Пасечнікову – 70!

Вітаємо ювіляра

Завідувач кафедри урології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Завідувач відділу запальних захворювань ДУ «Інститут урології НАМН України»

Заслужений діяч науки і техніки України

Член правління Асоціації урологів України

Член Європейської асоціації та Всесвітнього товариства урологів

Доктор медичних наук, професор

Сергій Петрович Пасечніков народився 24 вересня 1950 р. у столиці Литви Вільнюсі.

У 1973 р. із відзнакою закінчив Київський медичний інститут за спеціальністю «Лікувальна справа».

Розпочавши свій трудовий шлях на кафедрі урології Київського медичного інституту, пройшов усі ланки професійної майстерності – від старшого лаборанта до професора кафедри урології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, завідувачем якої став 2011 р. Із 1988 р. й дотепер працює на посаді завідувача відділу запальних захворювань ДУ «Інститут урології НАМН України» (із 2011 р. – за сумісництвом).

У 1978 р. захистив кандидатську дисертацію, а в 1990 – докторську. У 1994 р. отримав вчене звання професора.

Багаторічна плідна діяльність Сергія Петровича Пасечнікова по праву забезпечила йому чільне місце у когорті найяскравіших учених нашої країни й заслуговує на належну оцінку. Високий рівень компетентності та здатність до генерації ідей, блискуча ерудиція, широта думки, енергетизм, сприйнятливість до нового, талант дослідника і водночас розумний консерватизм, що виявляється у збереженні цінного досвіду, накопиченого попередниками, – це ті якості, що характеризують Сергія Петровича як вченого і педагога.

С.П. Пасечніков – високоерудований клініцист із великим досвідом. Починаючи з 1973 р. його клінічна практика проходить на базі урологічних відділень Олександрівської клінічної лікарні м. Києва. За його особистої участі впроваджено нові прогресивні

методи діагностики й лікування хворих на гострий пієлонефрит, екстракорпоральна ударно-хвильова літотрипсія, уретероскопія, контактна уретеролітотрипсія, застосування лазерного випромінювання для ендоскопічного лікування захворювань сечовивідних шляхів і передміхурової залози, інші малоінвазивні методи лікування сечокам'яної хвороби в умовах сечової інфекції. Він є одним із засновників першої в Україні лабораторії термодіагностики. Як хірург він майстерно й успішно виконує всі види оперативних втручань на органах сечової системи та чоловічих статевих органах, досконало володіє методиками ендоскопічної урології.

Професора С.П. Пасечнікова вирізняє дивовижна працездатність. Він веде велику педагогічну діяльність: читає курс лекцій і проводить практичні заняття зі студентами та викладачами – курсантами факультету підвищення кваліфікації лікарів. Під його керівництвом підготовлено й захищено 18 кандидатських і докторських дисертацій, пройшли навчання та підвищили свою кваліфікацію велика кількість студентів, викладачів і фахівців-урологів, які згодом стали завідувачами кафедр, клінік і відділень, викладачами медичних вузів та науковцями дослідних установ, працюють у різних регіонах України та поза її межами.

Високий рівень професіоналізму, клінічної ерудиції та життєвої мудрості в поєднанні з цілеспрямованістю, працездатністю та організаторськими здібностями дає ученому можливість обирати найбільш перспективні та пріоритетні напрямки досліджень, результати яких відповідають сучасним вимогам світової науки щодо новизни, оригінальності, науковометодичного рівня виконання та принципам доказової медицини.

Результати наукових досліджень Сергія Петровича викладені в більш ніж 500 наукових працях, у тому числі в закордонних виданнях, 10 монографіях, 8 підручниках, 26 винаходах; представлені у вигляді доповідей на численних вітчизняних і закордонних наукових форумах, конгресах Європейської асоціації урології та Всесвітнього товариства урологів. Науководослідні роботи, виконані під його керівництвом, відзначено дипломами НАМН України (2007, 2010), почесним сертифікатом Європейської асоціації урології (2011).

С.П. Пасечніков – член правління Асоціації урологів України (з 1998 р.), член Європейської асоціації урології (з 1994 р.) та Всесвітнього товариства урологів (з 1997 р.). Він входить до складу редакційних рад журналів



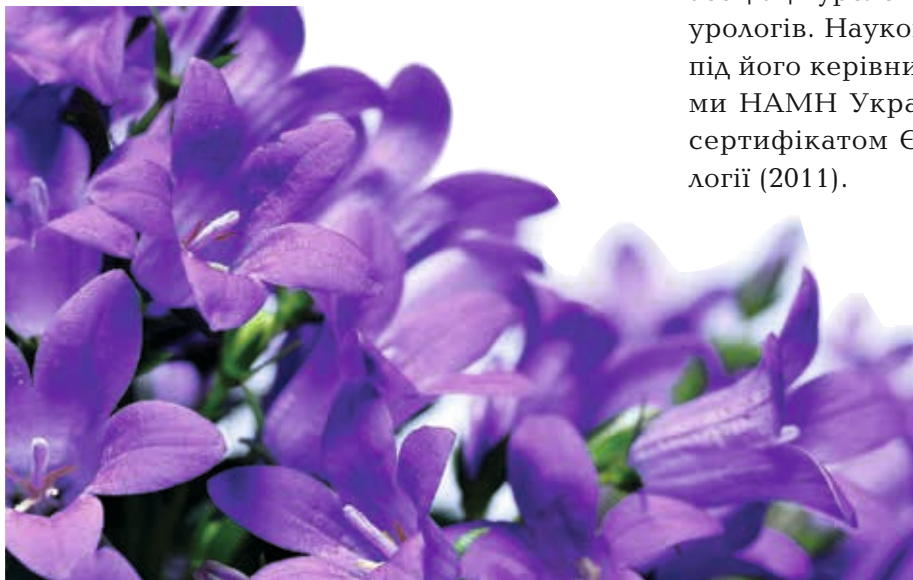
«Урологія», «Здоров'я чоловіка», «Андрологія та сексуальна медицина», «Мистецтво лікування», «Практикуючий лікар», багато років успішно працює у складі спеціалізованої ради зі спеціальності «Урологія» ДУ «Інститут урології НАМН України». За його редакцією 2013 р. видано перший національний підручник «Урологія», підготовлений колективом провідних вітчизняних фахівців відповідно до сучасної навчальної програми для студентів медичних факультетів вищів IV рівня акредитації. Знайшовши широке схвалення урологічної спільноти, викладачів і студентів, у 2014 р. підручник вийшов російською мовою, а через рік – українською та російською.

У 1993-2005 та 2007-2011 рр. професор С.П. Пасечніков – головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за фахом «Урологія». На цій посаді він ефективно координував роботу головних спеціалістів усіх регіонів України, вміло керує основними принципами охорони здоров'я та соціальної медицини. Протягом багатьох років є членом атестаційної комісії МОЗ України зі спеціальності «Хірургія». У 1998-2004 та 2008-2010 рр. успішно працював у складі експертної ради ВАК України.

За досягнення у розвитку медичної освіти і науки, високий професіоналізм С.П. Пасечнікова нагороджено Почесною грамотою Київського міського голови (2003), Почесною грамотою НАМН України (2005), Почесною грамотою МОЗ України (2010), Грамотою і Відзнакою комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я (2011), він має Подяку Київського міського голови (2001). У 2011 р. йому присвоєно почесне звання Заслуженого діяча науки і техніки України.

Свій ювілей Сергій Петрович зустрічає сповненим сил та енергії, нових ідей і задумів, безліччю різних планів на майбутнє і з почуттям абсолютної впевненості у виконанні всіх поставлених перед ним завдань. Усі його учні, колеги, співробітники і друзі сердечно вітають ювіляра й бажають міцного здоров'я, добра та достатку, нестримної творчої енергії та здійснення найзаповітніших мрій.

Редакція газети із задоволенням приєднується до численних щирих поздоровлень на адресу Сергія Петровича. Нехай Вас завжди зігриває тепло людської подяки за добрі справи, зроблені в ім'я української медичної освіти та науки!



ЗМІСТ

УРОЛОГІЯ

Лікування інфекцій сечовивідних шляхів в епоху антимікробної резистентності та нові антимікробні засоби
M.S. Bader, M. Loeb, D. Leto, A.A. Brooks
Поява стійких до антибактеріальних препаратів мультирезистентних штамів є проблемою глобального значення, оскільки призводить до зниження ефективності антибіотикотерапії. У статті висвітлено новітні підходи до лікування інфекцій сечовивідних шляхів із позицій запобігання розвитку стійкості мікроорганізмів до лікарських засобів. 2

Застосування нестероїдних протизапальних препаратів у формі ректальних супозиторіїв в урологічній практиці: фокус на диклофенак натрію
У статті представлено переваги застосування ректальних супозиторіїв диклофенаку натрію у складі комплексної терапії урологічних захворювань. Результати численних досліджень свідчать, що порівняно з багатьма іншими нестероїдними протизапальними препаратами диклофенак має краще поєднання анальгезуючого та протизапального ефектів і володіє оптимальним співвідношенням «ефективність/безпека», особливо у формі ректальних супозиторіїв. 3

Сергію Петровичу Пасечникову – 70! 4

Сучасні досягнення в лікуванні урологічної патології, ускладненої коморбідними станами
За матеріалами Конгресу урологів України
С.О. Возіанов, О.В. Шуляк
Інфекційно-запальні ураження органів сечовидільної системи відносяться до складних за перебігом та ускладненнями патологічних станів, що мають значну поширеність і тенденцію до зростання показників захворюваності. У рамках онлайн-трансляції конгресу Асоціації урологів України, який пройшов 10-12 вересня на базі ДУ «Інститут урології НАМН України», було розглянуто сучасні досягнення в лікуванні урологічної патології, ускладненої коморбідними станами. 8-9

Безсимптомна бактеріурія та рецидивуючий цистит у жінок: що нового?
В.І. Медведь
У статті представлено останні дані щодо лікування інфекцій сечових шляхів у жінок. Основні положення, рекомендації взято з матеріалів конгресів Європейської асоціації урологів останніх років. 10-11

Оказание стационарной помощи пациентам урологического профиля в условиях пандемии коронавирусной инфекции COVID-19
В.А. Малхасян, Г.Р. Касян, Л.А. Ходырева и др.
В статье рассмотрены варианты оказания стационарной помощи пациентам урологического профиля в условиях пандемии коронавирусной инфекции COVID-19. Описана клиническая практика и представлен список урологических заболеваний, оперативное лечение которых возможно в условиях пандемии. Разработаны интраоперационные меры для снижения риска вирусной контаминации при выполнении лапароскопических и робот-ассистированных операций. Подробно описана маршрутизация и объем работы с пациентами, страдающими острыми урологическими заболеваниями: почечная колика, острый обструктивный пиелонефрит, макрогематурия, острая задержка мочи. 14-16

Інфекції сечової системи у дітей і дорослих: настанови 2020. Практичний аспект
Д.Д. Іванов
У рамках науково-практичної онлайн-конференції з міжнародною участю «Клінічний випадок у нефрології» за підтримки Східноєвропейської нефрологічної академії (Renal Eastern Europe Nephrology Academy), що відбулася 24 вересня, розглядалися новітні тенденції в лікуванні інфекцій сечовивідних шляхів. Один із спікерів заходу – завідувач кафедри нефрології та замісної ниркової терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика, президент Української асоціації нефрологів/дитячих нефрологів, заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор Дмитро Дмитрович Іванов у своїй доповіді висвітлив сучасні рекомендації щодо лікування та профілактики ІСШ, а також методи запобігання розвитку антибіотикорезистентності залежно від локалізації запального процесу. 17

Антибіотикотерапія хронічного простатиту у світлі доказової медицини
Ю.М. Гурженко
У статті розглянуто причини виникнення, особливості діагностики та лікування хронічного простатиту, а також правила раціональної антибіотикотерапії запальних захворювань чоловічих статевих органів. 23

Гіперактивний сечовий міхур: сучасні стандарти діагностики та лікування
В.П. Стусь
Останнім часом особливої актуальності набуває оцінка ролі функціонального компонента в розвитку порушень сечовипускання у жінок зі стресовим нетриманням сечі в поєднанні з імперативним, що є проявом гіперактивного сечового міхура. У багатьох жінок віком старше 65 років такі симптоми, як підвищення частоти сечовипускання, ноктурія, імперативні позиви до сечовипускання, утруднене випорожнення сечового міхура, спостерігаються доволі часто. Їх причинами зазвичай вважаються гіперактивність детрузора та зниження тону м'язів тазового дна. Не становлячи безпосередньої загрози здоров'ю, синдром гіперактивного сечового міхура вкрай негативно впливає на психологічний стан і значно знижує якість життя сучасної жінки. 27

ЦИСТО-АУРИН®

екстракт ЗОЛОТАРНИКА 300 мг

Натуральна АЛЬТЕРНАТИВА в лікуванні інфекцій сечової системи

ГОСТРИЙ ЦИСТИТ

ХОРОНИЧНИЙ ЦИСТИТ

ПІЕЛОНЕФРИТ

ПОКРАЩУЄ стан протягом перших днів лікування

ЗМЕНШУЄ частоту рецидивів рівень бактеріурії

ОЧИЩУЄ сечу від епітелію та лейкоцитів

САНАЦІЯ сечових шляхів

1 таб. 4 р/добу

5 днів при гострому циститі

або 8 тиж. і довше при пієлонефриті та хронічних станах

• БІЛЬ тамує

• СПАЗМ знімає

• ЗАПАЛЕННЯ усуває

• АНТИБАКТЕРІАЛЬНУ дію чинить

ЦЕСТО-АУРИН®

рослинний уреагетостатик

екстракт золотарника

ІНТЕГРАЛЬНА ЯКІСТЬ

esparma

ВІСНОВИЧІЙ

КНИЖКОВА ПОЛИЦЯ

Нетримання сечі у жінок: навчальний посібник

За ред. В.І. Горового, О.І. Яцини. – Вінниця: ТОВ «Твори», 2020. – 460 с.: іл.

Навчальний посібник висвітлює сучасні питання анатомії, термінології, епідеміології, етіології, патофізіології, діагностики та лікування різних видів нетримання сечі у жінок. Наведена власна оригінальна класифікація стресового нетримання сечі у жінок, а також методи консервативного та хірургічного лікування цього поширеного захворювання з позицій уродинамічних досліджень.

Представлено сучасні класифікації пролапсів тазових органів та методи їх корекції у жінок із нетриманням сечі. Описані причини, методи діагностики та лікування імперативного, нейрогенного, парадоксального, коїтального, функціонального та нетримання сечі після завершення акту сечовипускання, які недостатньо повно описані у вітчизняній літературі. Дана характеристика сучасним абсорбуючим захисним гігієнічним засобам для пацієнток із нетриманням сечі.

Пропонується для практичного використання урологам, акушерам-гінекологам, хірургам, невропатологам, сімейним лікарям, фізіотерапевтам, клінічним ординаторам, інтернам, а також студентам вищих медичних закладів III-IV рівня акредитації.

Стосовно придбання посібника звертатися за тел.: 0977518153.

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

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки України

І.В. Багдасарова, д. мед. н., професор, президент Асоціації нефрологів України, завідувач відділення дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

М.І. Бойко, д. мед. н., професор, президент Української асоціації андрології і сексуальної медицини

Б.М. Венцківський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки, президент-засновник Асоціації акушерів-гінекологів України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця

С.О. Возіанов, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри урології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, завідувач відділу рентген-ендоурології та літотрипсії, директор ДУ «Інститут урології НАМН України»

Ю.В. Вороненко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика

С.І. Герасименко, д. мед. н., професор, Заслужений лікар України, керівник відділу захворювань суглобів у дорослих, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

Ф.С. Глумчер, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця

І.І. Горпинченко, д. мед. н., професор, Заслужений лікар України, головний сексопатолог МОЗ України, президент Асоціації сексологів і андрологів України, директор Українського інституту сексології та андрології

Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, Заслужений лікар України, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика

В.М. Коваленко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України

М.О. Колесник, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки України, директор ДУ «Інститут нефрології НАМН України», головний нефролог МОЗ України

В.Г. Майданник, д. мед. н., професор, академік НАМН України, Заслужений лікар України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця

Б.М. Маньковський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки України, голова Правління Української діабетологічної асоціації, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика

І.С. МIRONIUK, д. мед. н., доцент Ужгородського національного університету, головний лікар Закарпатського обласного центру з профілактики та боротьби зі СНІДом

Ю.М. Мостовой, д. мед. н., професор, Заслужений лікар України, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

С.О. Пасечников, 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, Заслужений діяч науки і техніки України, завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології ДУ «Національний інститут раку» МОЗ України

І.М. Трахтенберг, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, Заслужений діяч науки і техніки, завідувач лабораторії промислової токсикології та гігієни праці при використанні хімічних речовин ДУ «Інститут медицини праці ім. Ю.І. Кундієва НАМН України»

М.Д. Тронько, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

В.І. Цимбалюк, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України по відділенню біохімії, фізіології та молекулярної біології, президент НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки, завідувач кафедри нейрохірургії НМУ ім. О.О. Богомольця, науковий керівник відділу відновлювальної нейрохірургії ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»

В.П. Черних, д. ф. н., д. х. н., професор, академік НАН України, почесний ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

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

ЗАСНОВНИК – ІВАНЧЕНКО ІГОР ДМИТРОВИЧ
ВИДАВЕЦЬ ТОВ «МЕДИЧНІ АСПЕКТИ ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Сергій Черкасов**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**

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

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

Адреса для листів:

вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.

E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:

Редакція (044) 364-40-22

Відділ маркетингу (044) 364-40-27

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

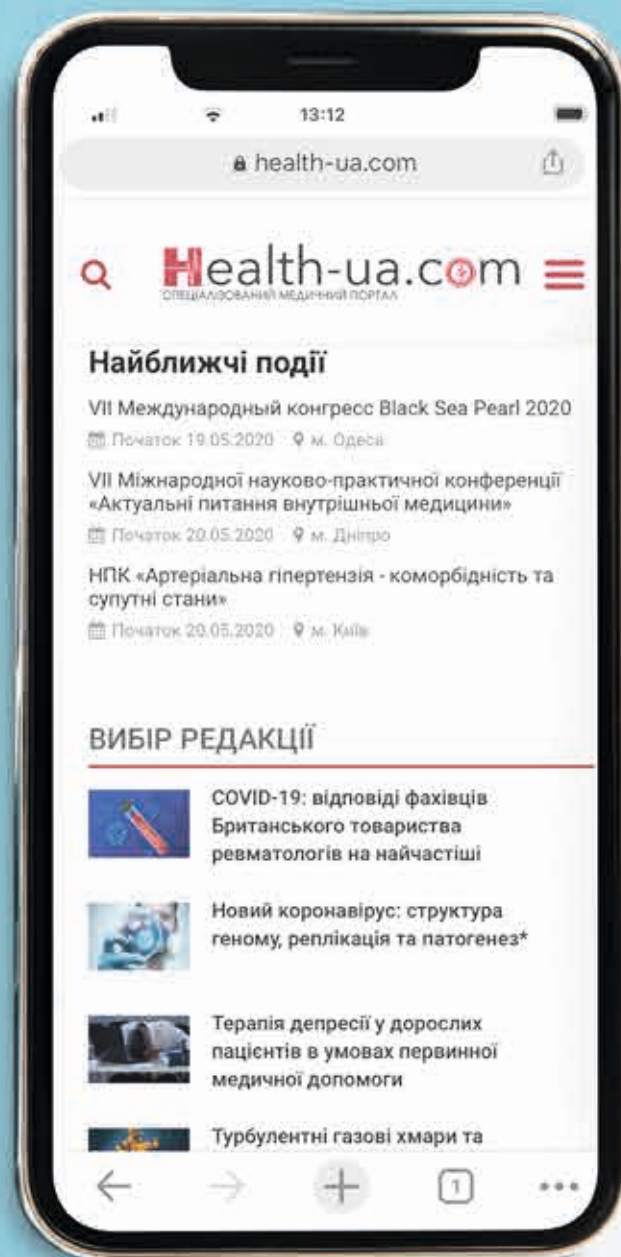
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв
та інших відомостей відповідають автори.
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів
несе рекламодавець.

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

Газету віддруковано у ТОВ «ПРИНТ МЕДІА»
04053, м. Київ, вул. Вознесенський узвіз, 14, оф. 16/50.
Підписано до друку листопад 2020 р.
Замовлення № 0643. Наклад 12 000 прим.

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

health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Електронні версії усіх
друкованих видань
Видавничого дому «Здоров'я України»
на одному сайті!



ЗМІСТ

ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ

Больовий синдром при сечокам'яній хворобі: переваги застосування комбінованих препаратів

У статті розглянуто переваги поєднаного застосування нестероїдних протизапальних препаратів та спазмолітиків в усуненні больового синдрому при сечокам'яній хворобі. 13

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Андрогенодефіцит и кардиоваскулярный риск

И.И. Князькова

Известно, что заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин в 2-5 раз выше, чем у женщин, у которых до наступления менопаузы реализуются кардио- и вазопротекторные эффекты эстрогенов. Поиск причин высокой смертности мужчин привлек внимание исследователей к проблеме раннего возрастного андрогенодефицита как одного из малоизученных факторов риска развития хронических заболеваний и преждевременной смерти. 28-29

Нобелевская неделя – 2020

Ежегодная Нобелевская неделя завершилась.

Нобелевский комитет огласил всех лауреатов премии 2020 года.

В этом году ее размер составил 1,12 млн долл. 34-35

АНДРОЛОГІЯ

Стан репродуктивного здоров'я чоловіків із безпліддям у шлюбі

М.В. Поворознюк

Досліджено стан дітородної здатності у 1103 чоловіків із безпліддям у шлюбі, які звернулися за медичною допомогою до Українського державного інституту репродуктології НМАПО ім. П.Л. Шупика. Показано, що у парах із непліддям, причиною якого вважається трубно-перитонеальна патологія у жінок, частими є порушення фертильності й у чоловіків. Щонайменше вони спостерігаються у 33,6% осіб. Основною причиною зниження репродуктивного потенціалу у цих пацієнтів є інфекційно-запальна патологія уrogenітальної системи (51,2%). 30-31

ОНКОУРОЛОГІЯ

Вибір інгібітора тирозинкінази для ефективного й безпечного лікування нирково-клітинного раку

На сьогодні інгібітори тирозинкінази, сунітиніб і пазопаніб, є препаратами першої лінії для лікування метастатичних та поширених форм нирково-клітинного раку. Проте питання, який із цих двох препаратів є найбільш ефективним та безпечним для пацієнтів, залишається відкритим. У статті представлено результати трьох досліджень провідних країн світу, автори яких вивчали зазначену проблематику. 25

СЕКСОЛОГІЯ

Современный подход к лечению эректильной дисфункции

В.П. Стусь

Эректильная дисфункция является одной из наиболее распространенных патологий современной сексопатологии и имеет не только медицинское, но и социальное значение, влияя на качество жизни активных и трудоспособных мужчин. Относительно ЭД принято использовать именно термин «дисфункция» как понятие, которое методологически наиболее точно отражает состояние и изменения сексуальной функции у мужчин. 19

ДАЙДЖЕСТ

НОВИНИ МЕДИЦИНИ

Обновлены европейские гайдлайны по раку предстательной железы

Европейская ассоциация урологов (EAU) обновила рекомендации по раку предстательной железы (РПЖ). Изменения коснулись как диагностики, так и терапии заболевания.

Версию рекомендаций 2020 года EAU разработала совместно с Европейским обществом урогенитальной радиологии (ESUR), Европейским обществом по ядерной медицине (EANM), Европейским обществом лучевой терапии и онкологии (ESTRO), Международным обществом гериатрической онкологии (SIOG).

Ключевые изменения рекомендаций:

Скрининг

Ранний анализ ПСА показан мужчинам с повышенным риском РПЖ:

- старше 50 лет;
- старше 45 лет при отягощенном семейном анамнезе;
- афроамериканской расы старше 45 лет;
- с мутацией гена BRCA2 старше 40 лет.

Методы визуализации

Мультипараметрическую магнитно-резонансную томографию (мпМРТ) не рекомендовано использовать в качестве начального инструмента скрининга.

Оценка риска у бессимптомных пациентов

Чтобы избежать ненужной биопсии, перед проведением процедуры следует предлагать дальнейшую оценку риска бессимптомным мужчинам с нормальным результатом пальцевого ректального исследования и уровнем ПСА 2-10 нг/мл (слабая рекомендация).

Лечение РПЖ низкого риска

- Активное наблюдение следует предлагать пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет. Пациентов с выявленной при биопсии внутрипротоковой карциномой или крибриформным раком следует исключить из активного наблюдения.
- Оценку ПСА рекомендовано проводить каждые 6 мес, пальцевое ректальное исследование – каждые 12 мес.
- Повторную биопсию следует проводить, если имеются признаки прогрессирования заболевания на основании ПСА, пальцевого ректального исследования или мпМРТ.
- Если пациент прошел мпМРТ и затем системную и прицельную биопсию, контрольная биопсия не требуется (слабая рекомендация).

Радикальное лечение местно-распространенного РПЖ

- Следует предлагать длительную андроген-депривационную терапию (АДТ) в течение как минимум 2 лет (слабая рекомендация).
- Длительную АДТ следует предлагать только тем пациентам, которые не подходят или отказываются от любых методов местного лечения, если время удвоения ПСА составляет менее 12 мес либо при ПСА >50 нг/мл, низкодифференцированной опухоли или местных симптомах.

Первая линия терапии метастатического РПЖ

- Пациентам с симптоматическим РПЖ стадии M1 следует предлагать немедленную системную АДТ.
- Не следует предлагать монотерапию антагонистами андрогеновых рецепторов при РПЖ стадии M1.
- Пациентам с впервые выявленным РПЖ стадии M1 можно предлагать АДТ в комбинации с:
 - химиотерапией (доцетакселом) при отсутствии противопоказаний к препарату;
 - абиратерона ацетатом и преднизолоном, или апалутамидом, или энзалутамидом при отсутствии противопоказаний к препаратам;
 - лучевой терапией при небольшом объеме очагов по критериям исследования CHAARTED.
- Не следует предлагать комбинацию АДТ с любым методом местного лечения пациентам с РПЖ стадии M1 и большим объемом очагов по критериям исследования CHAARTED вне рамок клинических исследований (за исключением контроля симптомов).

Неметастатический кастрационно-рефрактерный РПЖ

Пациентам с РПЖ стадии M0 и высоким риском развития метастазов (время удвоения ПСА <10 мес) рекомендовано предлагать апалутамид, darolutamide (зарегистрирован в США) или энзалутамид.

Обнаружены нежелательные явления со стороны психики при использовании финастерида

Ученые выявили участвовавшие сообщения о психических нарушениях при использовании финастерида. Риски оказались повышенными среди молодых мужчин, которые применяли препарат для лечения алопеции.

Исследователи из США и Канады изучили связь между суицидальностью (суицидальные мысли и поведение, заверченный суицид), психическими нежелательными явлениями (депрессия и тревожность) и использованием финастерида. Результаты опубликовал журнал JAMA Dermatology.

Данные были получены из глобальной базы VigiBase Всемирной организации здравоохранения, в которой содержатся индивидуальные сообщения по безопасности препаратов. Среди использовавших финастерид было выявлено всего 356 сообщений о суицидальности и 2926 – о психических нежелательных явлениях. Повышенные риски суицидальности и психических нежелательных явлений оказались характерны для пациентов моложе 45 лет, использовавших финастерид при алопеции. Применение препарата для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы у мужчин более старшего возраста таких рисков не показало.

Как отмечают авторы, в 2012 г. стало появляться все больше сообщений о попытках суицида среди мужчин, принимавших финастерид. Исследователи предполагают, что молодые пациенты могут быть более чувствительны к побочным явлениям препарата.

Американские специалисты предложили начинать скрининг колоректального рака с 45 лет

Рабочая группа по профилактике заболеваний США (USPSTF) предложила начинать скрининг колоректального рака с возраста 45 лет.

В США для публичного обсуждения представлены рекомендации по скринингу колоректального рака, который предложено начинать с 45 лет.

USPSTF рекомендует проводить скрининг колоректального рака в возрастных группах:

- у всех взрослых 50-75 лет (уровень доказательности А);
- у взрослых 45-49 лет (уровень доказательности В);
- выборочно – у взрослых 76-85 лет (уровень доказательности С), с учетом общего состояния здоровья и истории предыдущих скринингов.

Как отмечают эксперты организации, у людей младше 50 лет риски колоректального рака намного ниже, чем у лиц старшего возраста, но новые данные указывают на то, что эти риски растут.

На ежегодной встрече Американской коллегии гастроэнтерологов (ACG) ученые отметили, что средний возраст американцев с колоректальным раком меняется. В 2001-2005 гг. он составлял приблизительно 69 лет, а в 2011-2015 гг. – уже 64 года, пишет портал Healio. Увеличилась доля пациентов 40-50 лет.

По материалам <https://medvestnik.ru>

Сучасні досягнення в лікуванні урологічної патології, ускладненої коморбідними станами

За матеріалами Конгресу урологів України

Інфекційно-запальні ураження органів сечовидільної системи відносяться до складних за перебігом та ускладненнями патологічних станів, що мають значну поширеність і тенденцію до зростання показників захворюваності. У рамках онлайн-трансляції конгресу Асоціації урологів України, який пройшов 10-12 вересня на базі ДУ «Інститут урології НАМН України», було розглянуто сучасні досягнення в лікуванні урологічної патології, ускладненої коморбідними станами.

Президент Асоціації урологів України, директор ДУ «Інститут урології НАМН України», член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор С.О. Возіанов присвятив свою доповідь основним питанням діагностики та сучасних підходів до лікування сечокам'яної хвороби (СКХ).

За даними Національного реєстру 2019 р., в Україні СКХ посідає друге місце серед урологічної патології. Понад 260 тис. українців було зареєстровано із цим діагнозом, серед них уперше — 55 тис., при цьому 55-70% хворих — це пацієнти працездатного віку. Варто зазначити, що 45-55% випадків уролітіазу припадає на камені сечоводів.

Основними факторами, які впливають на утворення конкрементів, є такі:

- ендогенні (посилена виділення літогенних речовин, стійкі порушення рівня рН сечі та її складу, порушення балансу між інгібіторами та промоторами кристалоутворення, наявність інфекції в нирках, аномалії будови сечовивідних шляхів);
- екзогенні (вплив зовнішнього середовища, аліментарні порушення, прийом деяких лікарських препаратів тощо).

За етіологічними чинниками СКХ класифікація конкрементів ґрунтується на рекомендаціях Європейської асоціації урологів (EAU).

1. Камені, що утворилися внаслідок інфекційної патології (інфекційні).
2. Ті, що не пов'язані з інфекцією (неінфекційні).
3. Конкременти, що пов'язані з генетичними порушеннями обміну речовин.
4. Ті, що утворені як результат побічної дії при прийомі лікарських засобів (лікарські).

Основні методи діагностики нефролітіазу:

- загальний аналіз крові;
- ниркові проби;
- показники електролітного обміну організму;
- ультразвукова діагностика (чутливість — 45%, специфічність — 88%);
- оглядова та ескреторна урографія (чутливість — 44%, специфічність — 77%);
- мультиспіральна комп'ютерна томографія (чутливість — 93%, специфічність — 97%).

За даними EAU, тактика лікування СКХ включає наступне.

- I. Ниркові камені (усі, крім каменя розміром 10-20 мм у нижньому полюсі):
 - Розмір каменя >20 мм:
1. Черезшкірна нефролітотомія (Per cutaneous nephrolithotomy — PNL).
2. Ретроградна внутрішньониркова хірургія (Retrograde intrarenal surgery — RIRS) або ударно-хвильова літотрипсія (Shock wave lithotripsy — SWL).
- Розмір каменя 10-20 мм:
- SWL або ендуроурологічні втручання (ендоурологія охоплює всі черезшкірні та уретероскопічні втручання).
- Розмір каменя <10 мм:
1. SWL або RIRS.
2. Черезшкірна нефролітотомія.
- II. Камінь нижнього полюса, розмір 10-20 мм:
 - за відсутності несприятливих факторів для проведення SWL: SWL або ендуроурологія;
 - за наявності несприятливих факторів для проведення SWL: 1) ендуроурологія, 2) SWL.

Доповідач зазначив, що мета дистанційної літотрипсії — зробити конкремент максимально прохідним. Це досягається за рахунок передопераційної діагностики, із використанням ультразвукового дослідження, магнітно-резонансної томографії та урографічних методів дослідження. При цьому ефективність дистанційної SWL за дотримання показань та протипоказань зазвичай залежить від таких факторів:

- розміру, локалізації та структури (щільності) конкремента;
- особливостей будови тіла пацієнта;
- частоти ударної хвилі, кількості імпульсів, потужності.

Застосування даного методу лікування має ряд суттєвих переваг порівняно із хірургічним втручанням:

- меншу травматичність;
- відсутність необхідності ендотрахеальних видів наркозу;
- можливість неодноразового використання;
- короткі терміни госпіталізації та подальшої реабілітації хворих.

Водночас SWL має ряд протипоказань, а саме:

- вагітність (через можливий вплив ударної хвилі на плід);

- геморагічний діатез, який слід компенсувати не менше ніж за 24 до і 48 год після процедури;
- наявність інфекції сечовивідних шляхів;
- деформації опорно-рухового апарату й тяжкий ступінь ожиріння, які не дозволяють точно навести ударну хвилю на конкремент;
- аневризми судин, що розташовані по ходу ударної хвилі;
- анатомічна обструкція сечовивідних шляхів дистальніше від конкрементів.

Професор С.О. Возіанов наголосив, що EAU виділяє наступні ускладнення УХЛ:

- труднощі, пов'язані із фрагментами конкрементів (скупчення каменів із формуванням доріжки у сечоводі, ниркова колька, збільшення залишкового фрагмента каменів);
- інфекційні ускладнення: бактеріурія при каменях неінфекційної етіології, сепсис;
- фактори, пов'язані із системними реакціями: ренальні (симптоматична/асимптоматична гематома); кардіоваскулярні (аритмія, поодинокі випадки); гастроінтестинальні прояви (перфорації кишечника, гепато- та спленогематома, поодинокі випадки).

Підсумовуючи вищесказане, професор С.О. Возіанов виділив наступні положення щодо лікування СКХ:

- поетапне посилення потужності хвилі запобігає ушкодженню нирок (1В);
- клінічний досвід допускає повторні сеанси — протягом 1 дня для каменів у сечоводах (4);
- оптимальна частота ударних хвиль — від 1,0 до 1,5 Гц (1а);
- важливий правильний акустичний зв'язок між контактною подушкою терапевтичної головки апарату для УХЛ та шкірою пацієнта (2);
- ретельний контроль візуалізації локалізації каменя сприяє позитивному результату лікування (2а);
- під час лікування необхідний ретельний контроль болю, щоб обмежити індуковані болем рухи та надмірні дихальні екскурсії (1а);
- профілактика антибіотиками рекомендується у разі встановлення внутрішнього стента, інфікованих каменів або бактеріурії (1а).

Методика роботи при проведенні ретроградного внутрішньониркового втручання (RIRS) включає, зокрема, основні режими роботи лазера (Holium: YAG Laser 5/10):

1. Dusting. Тривалість пульсу — 800 мс, межа енергії — 0,5 Дж, найвища частота — 15-20 Гц, потужність — 7,5-10 Вт.
2. Fragmentation. Тривалість пульсу — 200 мс, найвища енергія — 1,5-2 Дж. Нижня частота — 5 Гц, потужність — 7,5-10 Вт.
3. Pop corn. Тривалість пульсу — 600 мс, висока енергія — 1-1,5 Дж, низька частота — 10-15 Гц, потужність — 10-17,5 Вт.

При правильному використанні лазерного літотриптора рідко виникає необхідність збільшувати енергію до рівня >10 Вт, причому діаметр лазерного імпульсу може бути різним, що впливає на його щільність. При збільшенні діаметра лазерного волокна відбувається зниження кінцевої потужності та зрощення через робочий канал, що погіршує візуалізацію.

Підсумовуючи ці дані, доповідач зазначив наступне:

- за відсутності ускладнень при проведенні уретероскопії встановлення стента є недоцільним (1а);
- у разі встановлення стента або за наявності ниркової кольки використання α -адреноблокаторів може знизити вираженість симптомів (1а);
- найбільш ефективна літотриптична система для гнучкої уретероскопії — Ho: YAG laser (2а);
- пневматичні системи можуть бути використані для підвищення ефективності дезінтеграції при проведенні жорсткої уретероскопії (2а).

Щодо перкутанної нефролітолапаксії спікер наголосив на наступних протипоказаннях до проведення даного втручання: наявність інфекції або новоутворення сечовивідних шляхів, потенційно малігнізована пухлина нирки, вагітність. При здійсненні перкутанної нефролітолапаксії слід звертати особливу увагу на проведення антикоагулянтної терапії. Рішення щодо того, чи слід розмішувати нефростомічну трубку на завершення процедури перкутанної нефролітолапаксії, залежить від кількох факторів, а саме:

- наявність залишкових каменів;
- планування повторного оперативного втручання;
- об'єм операційної втрати крові, стан гемостазу (кровоточивість);
- вихід сечі за межі нирки (екстравазація);
- обструкція сечоводу;
- бактеріурія, що розвинулася через інфіковані камені;
- наявність єдиної нирки;
- планування наступної процедури розчинення каменів.



Спільну доповідь (С.О. Борисов, Ф.І. Костев, О.В. Борисов, О.М. Колосов) «Особливості патогенетичних механізмів розвитку гострого пієлонефриту при цукровому діабеті» представив асистент кафедри урології і нефрології Одеського державного медичного університету, доктор медичних наук С.О. Борисов.

Доповідач висвітлював тему морфологічних і функціональних змін у нирках при інфекційно-запальному стані із супутньою ендокринною патологією.

За умов поєданого перебігу пієлонефриту та цукрового діабету (ЦД) виникають численні морфофункціональні та метаболічні порушення в нирках, що зумовлюють глибокі гомеостатичні зміни системного характеру. Дана інформація була представлена на основі клінічного дослідження з моделюванням гострого пієлонефриту і ЦД, яке проводилося на 28 щурах вагою 200-300 г на кафедрі урології і нефрології Одеського державного медичного університету.

ЦД у тварин був викликаний шляхом інтраперітонеальної ін'єкції стрептозоцину (Байрашева В.К., 2015). Натомість інсулін вводили тваринам з експериментальним ЦД для запобігання смертності та зниженню ваги за умови підтримки гіперглікемії. Надалі у щурів із підтвердженим ЦД моделювали гострий пієлонефрит; одноразово ректально вводили ізолят *Escherichia coli* та піддавали холодному стресу (Авер'янова Н.К., 2008).

Аналізуючи стан тканин видільної системи тварин, доповідач зазначив, що в корковому шарі здорової нирки клубочки характеризувалися помірно розширеними, повнокровними капілярами, у просвіті яких відзначалися численні еритроцити; епітелій проксимальних звивистих каналців був без ознак дистрофії, просвіт каналців не розширений. У мозковому шарі інтактної нирки було виявлено помірно виражене ретенційне розширення проксимальних звивистих і прямих каналців з поодинокими осередками лімфоцитарної інфільтрації в інтерстиції.

У результаті моделювання гострого пієлонефриту в усіх шарах нирки відбувалися суттєві зміни. Так, у корковому шарі спостерігалось нерівномірне наповнення клубочків та одночасне повне спустошення гломерулярних капілярів, утворення геморагічного випоту між капілярними петлями. Це спричинило виникнення запальної інфільтрації в інтерстиції навколо спорозніжних прямих і звивистих каналців; клубочки вирізнялися великою кількістю клітин мезангію, різко розширеними повнокровними судинами, каналці були ретенційно розширені.

При цьому клубочки також залучаються до патологічного процесу, який має дисциркуляторний і деструктивний характер. Про функціональні наслідки зазначених змін свідчить нерівномірність участі нефронів у продукції сечі, що призводить до ретенції у різних ділянках каналцевої системи. На перебіг даного процесу також вказує утворення кіст у корковому та мозковому шарах. У групі тварин із гострим пієлонефритом, ускладненим ЦД, зміни в мозковому шарі відзначалися значною поширеністю та інтенсивністю запальної інфільтрації, схильністю до формування масивних, зливних осередків. При дослідженні в мозковому шарі нирок було виявлено розширення прямих каналців, кісти на межі із корковим шаром, осередки запальної поліморфної та лімфоплазмощитарної інфільтрації, що підтверджує вираженість гострої запальної реакції в корковому та мозковому шарах.

Подальше порівняння ультраструктурних змін, вивчення патогенетичних ланок при гострому запальному процесі, у т.ч. на фоні ЦД, було проведено на ультрамікроскопічному рівні. При електронно-мікроскопічному дослідженні кіркової речовини нирки савців контрольної групи встановлено наступне:

- нефрони мають електронно-щільну тканину капсули Боумена;
- подоцити внутрішнього листка займають велику площу й розташовуються у порожнині Боумена;
- при цьому цитотрабекули контактують між собою у різних ділянках внутрішнього листка;
- у цитоплазмі плазмочитів знаходиться багато полісом, мітохондрій, елементів зернистої ендоплазматичної сітки;
- ядро — переважно округлої форми зі звивистою каріолемою;
- цитоплазма насичена вузькими каналцями зернистої ендоплазматичної сітки і невеликою кількістю мітохондрій;
- ендотеліальні клітини капілярів — великих розмірів; їхні фенестри добре визначаються. Цитоплазма клітин кіркового шару нирок здорових тварин має звичайний набір органел.

За умов моделювання гострого пієлонефриту при аналогічному мікроскопічному дослідженні та вивченні кіркової речовини нирок з експериментальним гострим пієлонефритом виявлено активацію біоксинтетичної діяльності у цитоплазмі, звужений просвіт капілярів. У ньому виявляються фрагменти клітин, мітохондрії із частковою деструкцією крист, що пов'язано з підвищеною витратою енергії на внутрішньоклітинні

процеси. Капіляри клубочкового шару відзначалися підвищеним електронно-щільним вмістом, ендотеліальні клітини капілярів — із великим округлим ядром і набряклими мітохондріями; при цьому в мозковій речовині структура клубочка більш збережена, ніж у кірковій.

Як зазначив С.О. Борисов, результати проведеного дослідження показали, що в нефронах нирки після моделювання у тварин пієлонефриту, у подоцитах внутрішнього листка капсули виявлено дистрофічні зміни частини мітохондрій. Це свідчить про підвищену енергетичну потребу клітин і є ознакою початкового механізму апоптозу. Структура кіркової речовини нирки при гострому пієлонефриті та ЦД, на відміну від запального процесу неускладненого ЦД, характеризується тим, що частина капілярів деформована, просвіт їх звужений, у ряді капілярів тіла великих ендотеліальних клітин перекривають їхній просвіт, проксимальні каналіци з явищами деструкції органел і набряком цитоплазматичного матриксу. Подальший перебіг гострого пієлонефриту проявлявся посиленням набряку цитоплазми, деструкцією цитоплазматичних органел та присутністю детриту у внутрішньоклітинних структурах. Порівняно з кірковою речовиною значні зміни відбуваються й у мозковій тканині нирок: виявляються істотні некротичні зміни з вираженою деструкцією цитоплазматичних органел та тромбозом капілярів великого калібру.

Проведені на кафедрі електронно-мікроскопічні та гістологічні випробування при вивченні патологічного процесу показали виражені структурні порушення в кірковому й мозковому шарах нирок із морфологічними проявами ранніх процесів апоптозу. Основними проявами досліджуваного патологічного стану є запальний процес із переважаючим ураженням каналцевого апарату, тканин ниркової паренхіми із залученням гломерулярних ультраструктур у вигляді порушення капілярного кровотоку з апоптичними та проліферативними змінами клітин мезангію.

Представлені результати дають можливість глибше зрозуміти особливості патогенетичних механізмів, що лежать в основі перебігу гострого пієлонефриту за умов супутнього ЦД.



Лікар-уролог, хірург, проктолог МЦ «Vita Medical» Д.М. Шамрасва у своїй доповіді висвітлює **основні підходи до лікування пацієнтів зі стриктурою уретри (СУ).**

Актуальність лікування пацієнтів із довгими, рецидивними стриктурами та/або облітераціями уретри полягає у тому, що натеper немає золотого стандарту при виборі методу лікування конкретного хворого. На цю патологію страждає близько 0,6% населення. У США у середньому із діагнозом «стриктура уретри» зафіксовано понад 5 тис. госпіталізацій та 2 млн звернень до поліклінічних відділень.

В основі СУ — дві вікові групи: пацієнти, молодші за 10 років (ускладнення хірургії гіposпадії, уроджені аномалії, ятрогенії) та старші за 35 років (хірургія передміхурової залози, пухлини таза, ліхен склероз) (Stein D.M. et al., 2013; Guidelines EAU, 2015).

Основним підґрунтям для лікування пацієнтів із СУ слугувало дослідження, проведене С.М. Шамраєвим, Д.М. Шамраєвою, М.А. Рідченко, О.Л. Шарпіло в ДУ «Інститут урології НАМН України» «Хірургічне лікування довгих стриктур та облітерацій уретри» (2019-2020).

Сучасні способи та види корекції СУ:

I. Малоінвазивні/ендоскопічні методики: бужування уретри, внутрішня оптична уретротомія («холодним» ножом, лазером), уретральні стенти (постійні, тимчасові) (SUI/ISUID Consultation on Urethral Structures. Burkley J.C. et al., Urology, 2014).

II. Уретропластика.

1. Висічення та первинний анастомоз:

а) анастомотична пластика уретри «кінець у кінець»;
б) анастомотична уретропластика без пересічення спонгіозного тіла.

2. Аугментаційна уретропластика:

а) використання клаптя на судинній ніжці (flap) — методика Orandi, McAninch;

б) використання трансплантату (графта):

- без пересічення спонгіозного тіла — методика onlay (ventral, dorsal — операція Barbagli, dorso-lateral — операція Kulkarni), dorsal inlay — операція Asopa, Palmintery, Kodama;
- з пересіченням спонгіозного тіла — аугментаційний анастомоз.

3. Замісна уретропластика — багато-, двохетапні операції:

а) повне висічення уретральної ділянки — методика Враска (слизова оболонка ротової порожнини) або Streiter (розщеплений шкірний трансплантат).

б) збереження уретральної ділянки та використання місцевих тканин — методика Johanson.

III. Бульбо-простатичний анастомоз при дистракційному дефекті уретри після перелому кісток таза.

IV. Перинеостомія.

V. Деривація сечі:

- інконтинентна — ілеум-кондуїт (операція Брокера);
- континентна — везикостома, континентний гетеротопічний резервуар.

Протягом 2010-2019 рр. вищезазначеними співробітниками ДУ «Інститут урології НАМН України» було проведено дослідження за участю 164 пацієнтів із довгими СУ та облітераціями. Мета його полягала у вивченні результатів різних видів уретропластик у пацієнтів із довгими СУ або її облітераціями. Оцінка проводилася за наступними параметрами: етіологія, попередні

операції, клінічні симптоми (за шкалою IPSS), локалізація і довжина СУ, ступінь спонгіофіброзу (УЗД і ретроградна/мікційна уретроцистографія), ступінь складності СУ (бальна система), рівень успіху й ускладнення (за Clavien).

За даними дослідження, найбільш частою локалізацією СУ є:

- простатична — 45 (27,4%);
- мембранозна — 40 (24,4%);
- пеніальна — 14 (8,5%);
- бульбарна — 77(46,9%).

Клінічна класифікація даної патології включає наступні параметри.

S-відділ уретри:

1. Бульбарна уретра:

1a. Стриктура проксимальної частини бульбарної уретри без залучення дистальної частини;

1b. Стриктура бульбарного відділу уретри із залученням дистальної частини.

2. Пеніальна уретра:

2a. Стриктура займає частину пеніального та бульбарного відділів уретри без залучення човноподібної ямки та/або зовнішнього отвору уретри;

2b. Стриктура розміщена тільки в пеніальному відділі уретри без залучення човноподібної ямки та/або зовнішнього отвору уретри;

2c. Стриктура розміщена тільки в пеніальному відділі уретри із залученням човноподібної ямки та/або зовнішнього отвору уретри;

2d. Стриктура вражає човноподібну ямку та/або зовнішній отвір уретри.

3. Стриктура займає човноподібну ямку та зовнішній отвір уретри, пенільний та бульбарний відділ уретри.

Підвиди стриктур включають такі характеристики.

X — частка стриктури з облітерацією просвіту.

M — окремі стриктури, що охоплюють 2 та більше окремих часток передньої уретри.

P — поширення стриктури на задню уретру.

E — етіологія, що включає наступні причини:

1. Зовнішня травма.

2. Ідіопатична (невідомо етіологія).

3. Ятрогенна:

3a. Внутрішня травма (внаслідок трансуретральної резекції простати).

3b. Рецидив СУ в ділянці попередньої уретропластики.

3c. Постпроменеви СУ.

4. Постзапальні (постгнококові).

5. Рецидив стриктури у місці операції із приводу гіposпадії.

6. Ліхен склероз.

У дослідженні всі учасники були розподілені на чотири групи залежно від способу проведення лікування СУ:

- уретро-уретро анастомоз;
- аугментаційна булакальна пластика;
- пластика шкірно-фасціальним клаптем;
- замісна булакальна пластика уретри.

При цьому 61 пацієнту було проведено уретро-уретро анастомоз, при СУ <2 см із висіченням рубців навколишніх тканин для створення рухомості країв рани, що дозволило здебільшого без натягу накладати шви між кінцями розірваної уретри (анастомоз «кінець у кінець»). Для відновлення задньої частини сечівника в 10 (6,1%) випадках був накладений анастомоз між уретрою та шийкою сечового міхура. При довгих стриктурах у 83 (50,6%) випадках виконано булакальну пластику уретри, матеріалом для якої слугувала слизова оболонка шоки та нижньої губи. У 20 (12,2%) пацієнтів було проведено пластику шкірно-фасціальним клаптем із використанням крайньої плоті пацієнта на судинній ніжці.

При проведенні аналізу віддалених наслідків лікування СУ за допомогою зазначених методів залежно від поділу пацієнтів на групи в даному дослідженні слід звернути особливу увагу на такі положення, як:

- Аугментаційна булакальна пластика уретри.** Із 38 осіб зі стриктурами/облітераціями уретри добрий результат відзначено у 26, 12 пацієнтам у віддаленому періоді проведено внутрішню оптичну уретротомію (БОУТ), 2 — повторну уретропластику. Первинна ефективність методу становить 63,6%.

- Уретро-уретро/уретро-простатичний анастомоз.** Із 61 хворого хороший результат спостерігався у 40, 15 пацієнтам у віддаленому післяопераційному періоді проведено БОУТ, 6 пацієнтам — замісну булакальну пластику уретри. Первинна ефективність — 72,7%.

- Пластика шкірно-фасціальним клаптем.** Із 20 пацієнтів у 12 зафіксовано хороший результат, іншим 8 пацієнтам проведено замісну булакальну пластику уретри. Первинна ефективність — 68,2%.

- Замісна булакальна пластика уретри.** Із 45 учасників дослідження хороший результат відзначено у 26, іншим 12 виконували БОУТ, 7 хворим у післяопераційному періоді проведено повторну замісну булакальну пластику уретри, одному пацієнту — уретро-простатичний анастомоз. Первинна ефективність — 61,1%.

При проведенні дослідження було встановлено відсутність зв'язку між рівнем ускладнень та локалізацією, довжиною, етіологією СУ, діаметром уретрального катетера для післяопераційного дренивання сечового міхура, часом уретрального дренивання. Однак виявлено середнього ступеня зв'язок ($r=0,55$) між досвідом оперуючого хірурга (<4 уретропластик за рік) та кількістю відкритих хірургічних корекцій СУ в одного пацієнта (>3 за рік), рівень ускладнень при цьому підвищився у 2,8 раза.

Стриктура мисково-сечовидного сегмента (МСС) є найбільш частою вродженою аномалією розвитку сечовода (5 випадків на 100 тис. осіб).

Протягом багатьох років відкрита пієлопластика залишалася золотим стандартом лікування з позитивним результатом у понад 90% випадків. Упродовж останніх двох десятиліть хірургічна корекція стриктури МСС проводиться за допомогою ендопієлотомії (2%), лапароскопічної пієлопластики (61%), роботизованої пієлопластики (37%) (Rivas J.G. et al., 2014).



У спільній доповіді «**Ефективність лапароскопічного лікування стриктури миско-сечовидного сегмента у поєднанні із сечокам'яною хворобою**» (М.Д. Соснін, В.А. Слободянюк, А.А. Грицаюк) член Української асоціації урологів, Спільки онкоурологів України, кандидат медичних наук М.Д. Соснін широко висвітлює тему підходів до лікування даної патології.

За наявності стриктури МСС відзначається 70-кратне підвищення ризику розвитку каменів у нирках (Husmann et al.). Поєднання стриктури МСС із СКХ відзначається у 16-25% усіх спостережень. Натепер малоінвазивні операції замінюють відкриту хірургію, проте поєднання зазначеної стриктури може ускладнити проведення таких операцій. Саме тому це є актуальною проблемою сучасного періоду розвитку малоінвазивних технологій в урології із точки зору вибору кращого й ефективного методу малоінвазивного лікування.

Доповідач представив результати дослідження (2012-2020), проведеного на базі ДУ «Інститут урології НАМН України» за участю понад 200 осіб зі стриктурою МСС. Із них 41 пацієнт мав стриктуру МСС у поєднанні із СКХ. У даній групі вік учасників становив від 18 до 66 років (у середньому — 42 роки). Для встановлення діагнозу використовували УЗД, урографію, нефросцинтиграфію, комп'ютерну томографію.

Щодо досліджуваної патології відзначені такі параметри:

- довжина стриктури: від 3 до 15 мм;
 - розмір каменя: від 5 до 12 мм;
 - кількість каменів: від 1 до 6.
- За локалізацією і часом виникнення:
- первинна стриктура — 32 (78%);
 - рецидивна стриктура — 3 (7%);
 - двобічна стриктура — 4 (9%);
 - стриктура половини підковоподібної нирки — 1 (3%);
 - стриктура єдиної нирки — 1 (3%).

Гідронефроз 2-го ступеня зустрічався у 37 (90,2%) осіб, а 3-го ступеня — у 4 (9,8%). При цьому рентгеноконтрастні камені спостерігалися у 36 (87,8%) пацієнтів, а рентгеноконтрастні — у 5 (12,2%).

При аналізі результатів дослідження були отримані такі дані:

- лапароскопічна пієлопластика — 41 випадок;
- лапароскопічна пієлопластика і пієлотомія — 37 (90,2%) випадків;
- мініперкутанна нефролітотрипсія (в інтервалі 2 міс після лапароскопічної пієлопластики) — 4 (9,8%) випадки;
- лапароскопічна пієлопластика і каліколітотрипсія — 1 (2,7%) випадок;
- лапароскопічна пієлопластика/пієлолітотомія/нефропексія — 2 (5,4%) випадки.

Критерії оцінки ефективності оперативного втручання мали параметри:

- зниження ступеня пієлоектазії;
- відсутність повторного утворення каменів;
- відсутність болю на стороні ураження;
- стабілізація/поліпшення функціонального стану ниркової паренхіми.

Відносно віддалених результатів втручання слід зазначити, що 97,5% пацієнтів через 6 міс після проведеного лікування мали анатомічно правильну форму порожнинної структури сечовидільної системи.

Доповідач наголосив на дотриманні основних 14 кроків, які були виведені у процесі дослідження й дозволяють домогтися результатів лікування з високим відсотком одужання:

- пневмоперитонеум;
- доступ до зачервного простору;
- ревізія сечовода, миски, судин нирки;
- відсікання сечовода і його спатуляція;
- висічення частини розширеної миски;
- ревізія порожнинної системи нирки за допомогою лапароскопа;
- видалення каменів нирки;
- формування задньої стінки анастомозу вузловими швами;
- антеградне стентування сечовода;
- формування передньої стінки анастомозу вузловими швами;
- ушивання дефекту миски безперервним швом;
- перитонізація зони вручання;
- дренування зони вручання;
- накладення косметичного шва.

Лапароскопічна пластика із пієлолітотомією може стати золотим стандартом у лікуванні пацієнтів зі стриктурами МСС, ускладненими СКХ. Зокрема, дослідження, проведені у ДУ «Інститут урології НАМН України», та виконані комбіновані операції підтвердили її високу (90,2%) ефективність. Використання цього методу дозволяє досягти позитивних клінічних результатів як у ранньому, так і в пізньому післяопераційному періоді, не супроводжується небезпечними ускладненнями, а отже, скорочує тривалість перебування у стаціонарі й, відповідно, термін непрацездатності.

Безсимптомна бактеріурія та рецидивуючий цистит у жінок: що нового?*

У статті наведено останні дані щодо лікування інфекцій сечових шляхів у жінок. Основні положення, рекомендації взято з матеріалів конгресів Європейської асоціації урологів останніх років.
Ключові слова: інфекції сечових шляхів, безсимптомна бактеріурія, рецидивуючий цистит.

У назві цієї статті неконкретним і неточним є поняття «нове». Нове наскільки? Нове для якого періоду часу? Нове, врешті, для кого?

У XIX ст., та й на початку XX ст., нове в медицині трималося не менше 50 років, а вже за 80-90 років цей термін скоротився вдсятеро. Відповідно, оновлювати клінічні настанови наприкінці XX — на початку XXI ст. необхідно було принаймні щоп'ять років. Але відтоді процес ще прискорився, і вже у минулому ті часи, коли гайдлайни треба було суттєво переглядати щотри роки, а тепер це необхідно робити вже щороку, а то й двічі на рік.

Уявлення про інфекції сечових шляхів (ІСШ), їх клінічне значення та підходи до лікування й профілактики рецидивів обов'язково розглядаються на щорічному конгресі Європейської асоціації урологів (ЕАУ). Не був би виключенням і цьогорічний конгрес в Амстердамі, якби його не скасували через світову пандемію COVID-19. Тож основні положення, рекомендації, про які йтиметься у цій статті, взято з матеріалів конгресів ЕАУ останніх років, у т.ч. 2019 року.

Проблема антибіотикорезистентності

Резистентність до протимікробних препаратів — це глобальна клінічна проблема, особливо у випадку ІСШ чи, дещо ширше, урогенітальних інфекцій, пов'язаних із наданням медичної допомоги. 2014 року на прохання уряду Великої Британії Джим О'Ніл та його співробітники оприлюднили огляд «Резистентність до протимікробних препаратів: подолання кризи здоров'я та благополуччя нації», у якому, зокрема, було наведено цифру — 10 млн смертей на рік до 2050 року. Саме таку кількість летальних випадків, за розрахунками авторів, мають спричинити мультирезистентні збудники інфекцій. Було навіть пораховано, скільки саме людей загине на різних континентах. Так, із цих 10 млн на азійські країни має припадати 4,73 млн, на країни Африки — 4,15 млн, Латинської Америки — 392 тис., Європи — 390 тис., Північної Америки — 317 тис., Австралії й Океанії — 22 тис. смертей. Звісно, такі шокуючі дані спричинили дуже бурхливу реакцію не лише експертного середовища, а й суспільства в цілому. Зокрема, авторам дорікали, що вони у своїх розрахунках базувалися на статистичних припущеннях, а не на реальних даних світової статистики, проте цілком очевидно, що резистентність до антимікробних засобів найближчим часом буде однією з найпоширеніших причин смертності населення. Саме тому боротьба з антибіотикорезистентністю (АБР) стала пріоритетом діяльності Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ).

2015 року ВООЗ прийняла Глобальний план дій щодо подолання АБР (who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance), в якому названо п'ять стратегічних цілей:

- 1) підвищення обізнаності та розуміння резистентності до антимікробних препаратів;
- 2) поліпшення контролю та досліджень;
- 3) зниження частоти виникнення інфекційних захворювань;
- 4) оптимізація застосування протимікробних препаратів (раціональна антибіотикотерапія);
- 5) забезпечення постійних інвестицій у заходи із протидії АБР.

Цілком відповідає глобальній стратегії ВООЗ зміна останнім часом двох фундаментальних урологічних

парадигм. Зміна першої парадигми базується на наукових мікробіологічних дослідженнях високого методичного рівня, які довели, що вміст сечового міхура здорової людини не є стерильним. Тобто в нормі сеча містить певний спектр різноманітних мікроорганізмів (табл. 1). Відтак, прагнення досягти стерильності сечі у здорових осіб позбавлене не лише медичного, а й фізіологічного сенсу.

Безсимптомна бактеріурія

Друга стійка і багаторічна парадигма полягає в уявленні про патогенність безсимптомної бактеріурії (ББУ). Її зміна пов'язана з результатами клінічних спостережень, згідно з якими у жінок із рецидивуючим циститом лікування ББУ призводило до почастішання епізодів симптомної інфекції (Cai T., 2015). Стало зрозумілим, що лікування (ерадикація) ББУ завдає шкоди хазяїну. Подальші дослідження довели, що ББУ є доброякісним станом, навіть виконує певну позитивну функцію, а саме, з одного боку, захищає сечову систему хазяїна від інфікування агресивною флорою,

суперінфекцією, з іншого — підтримує в активному, напруженому стані місцевий імунітет слизової оболонки сечового міхура. Таким чином, у теперішній час стандартним вважається такий підхід: за наявності ББУ антибактеріальні засоби призначати не слід.

Одним зі спеціальних питань Конгресу ЕАУ-2017 в Лондоні було саме ставлення до ББУ в окремих категоріях пацієнтів. Експерти підтвердили, що лікувати її не слід: у жінок із рецидивуючим циститом, жінок перименопаузального віку, у хворих на цукровий діабет, «спінальних» хворих, у пацієнтів, які отримують хіміотерапію, у постійних мешканців будинків літніх людей, у хворих, які застосовують катетеризацію сечового міхура. Отже, навіть у таких осіб, що їх справедливо вважали контингентом високого ризику щодо ІСШ, за сучасними уявленнями, ББУ не підлягає лікуванню. Є тільки два виключення — вагітні жінки і хворі, на яких чекає інвазивне урологічне втручання (наприклад, діагностична пункція передміхурової залози).

Безсимптомна бактеріурія — це наявність бактерій у середній порції сечі в кількості $\geq 10^5$ КУО/мл за повної відсутності клінічних симптомів, з можливою наявністю лейкоцитурії. Вважається, що бактеріологічне дослідження сечі — це золотий стандарт виявлення ББУ. Проте це не єдиний метод. У «Рекомендаціях ВООЗ щодо надання допологової допомоги для формування позитивного досвіду вагітності» (2017) наведено ще дві можливості: забарвлення середньої порції сечі за Грамом із підрахунком кількості бактерій на предметному склі (>1 у полі зору) та використання аптечних експрес-смужок (нітрити+ та лейкоцити+).

За всіма існуючими натеper рекомендаціями, у т.ч. відповідно до нашої національної нормативної бази надання медичної допомоги вагітним, виявлення ББУ слід проводити скринінгово у I триместрі, а в разі виявлення — здійснювати лікування. Останнє передбачає 3-5-денний (ЕАУ) або 7-денний (ВООЗ) курс антибактеріального засобу. Можливим є однократне призначення антибіотика фосфоміцину трометамолу.

Через 7-14 днів після закінчення прийому повторно проводять бактеріологічне дослідження сечі. У разі повторного виявлення ББУ призначають курс антибактеріальної терапії іншим препаратом. У подальшому вагітну спостерігають, не призначаючи більше антибактеріальних засобів, за виключенням випадку гострої симптомної ІСШ — циститу чи пієлонефриту. З приводу ББУ під час вагітності курсове лікування не призначають більше двох разів, антибактеріальні препарати застосовують тільки в амбулаторних умовах. Інші варіанти дій вважаються лікарською помилкою.

Гострий цистит

Гострий цистит у здорових жінок — це хвороба, що не загрожує життю, але суттєво погіршує його якість. Саме такий цистит, за сучасною термінологією, називають неускладненим, що означає, з одного боку, що він розвивається без будь-яких несприятливих фонових чинників (анатомічних чи функціональних порушень сечової системи, тяжких соматичних хвороб), з іншого — що перебіг його не асоціюється з високим ризиком виникнення ускладнень, зокрема уросепсису. Нерідко перший епізод циститу настає відразу після початку статевого життя, а подальші рецидиви також бувають пов'язані зі статевою близькістю, хоча ця закономірність не є 100-відсотковою.



В.І. Медведь

Таблиця 1. Результати розширеного бактеріологічного дослідження сечі здорових людей (Kogan M.I. et al., 2015)

Мікроорганізм	Група I: жінки (n=24)		Група II: чоловіки (n=28)	
	частота виявлення, %	концентрація* КУО ⁺⁺ /мл	частота виявлення, %	концентрація* КУО/мл
Факультативні аероби				
<i>Coagulase-negative st.</i>	83,3	10 ³	89,3	10 ²
<i>Corynebacterium sp.</i>	75,0	10 ²	78,6	10 ²
<i>Enterobacteriaceae</i>	16,7	10 ²	10,7	10 ²
<i>S. aureus</i>	16,7	10 ²	10,7	10 ²
<i>Enterococcus sp.</i>	12,5	10 ²	50,0	10 ²
<i>Micrococcus sp.</i>	12,5	10 ²	0	0
<i>Streptococcus sp.</i>	8,3	10 ²	0	0
<i>Candida sp.</i>	33,3	10 ²	0	0
<i>Bacillus sp.</i>	20,8	10 ²	0	0
Неклостридіальні анаероби				
<i>Lactobacillus sp.</i>	83,3	10 ⁴	0	0
<i>Peptococcus sp.</i>	75,0	10 ³	21,4	10 ²
<i>Propionibacterium sp.</i>	58,3	10 ⁴	10,7	10 ²
<i>Eubacterium sp.</i>	41,7	10 ⁵	78,6	10 ³
<i>Peptostreptococcus sp.</i>	41,7	10 ³	50,0	10 ²
<i>Bacteroides sp.</i>	25,0	10 ⁴	21,4	10 ³
<i>Veillonella sp.</i>	16,7	10 ³	10,7	10 ²
<i>Prevotella sp.</i>	12,5	10 ²	0	0
<i>Actinomyces sp.</i>	8,3	10 ²	0	0
<i>Megasphaera</i>	0	0	21,4	10 ²
<i>Mobiluncus sp.</i>	0	0	10,7	10 ³
<i>Fusobacterium sp.</i>	0	0	10,7	10 ²

Примітки: * — найвища концентрація потрібного тесту; ** КУО — колонієутворювальні одиниці.

Неускладнений цистит проявляється переважно місцевою симптоматикою: часті імперативні позиви до сечовипускання; болючість, відчуття печіння, інколи утруднення під час сечовипускання; біль над лоном. В аналізі сечі — лейкоцитурія та бактеріурія. При цьому загальних проявів інтоксикації, високої температури, запальних змін периферичної крові, порушень ниркової уродинаміки немає. Отже, місцева проблема — місцеві прояви. Але це — проблема, вона негативно впливає на життя жінки, її треба вирішувати.

Настанова ЄАУ-2019 містить такі рекомендації щодо лікування неускладненого циститу (табл. 2). Хочемо звернути увагу, що позиції 5 і 7 є абсолютно недоступними для українських лікарів через те, що ані півмецилінам, ані триметоприм як монокомпонентні препарати у нас не зареєстровані. Нітрофурантоїн в Україні зареєстрований, він цілком доступний, але це не є макрокристалічний варіант цього засобу, а саме такий рекомендовано європейськими експертами (позиції 2-4). Застосування стандартної комбінації триметоприму із сульфаметоксазолом обмежує досить висока розповсюдженість резистентності серед актуальних штамів уропатогенів. В Україні фактичні дані щодо резистентності збудників ІСШ до триметоприму/сульфаметоксазолу відсутні, тож лікарю складно приймати рішення про призначення препарату в гострій клінічній ситуації, коли треба швидко досягти клінічного результату. До того ж українські лікарі традиційно уникають призначення сульфаніламідів під час вагітності, причому не тільки у І триместрі.

Отже, вибір украї обмежений, проте певні можливості в нас є. Серед уроантисептиків сьогодні в Україні найчастіше використовується інший представник нітрофуранів — ніфуратель (Макміор). Його переваги над іншими похідними нітрофурану полягають у наступному:

- дуже низька токсичність і, відповідно, добра переносимість;

Таблиця 2. Режим антимікробної терапії за неускладненого циститу (ЄАУ, 2019)				
№	Антимікробний препарат	Спосіб застосування	Тривалість, дні	Коментарі
Перша лінія				
1	Фосфоміцину триметамол	3 г однократно	1	–
2	Нітрофурантоїн макрокристалічний	50-100 мг 4 рази/день	5	–
3	Нітрофурантоїн моногідрат/макрокристалічний	100 мг 2 рази/день	5	–
4	Нітрофурантоїн макрокристалічний пролонгованого вивільнення	100 мг 2 рази/день	5	–
5	Півмецилінам	200 мг 3 рази/день	3-5	–
Альтернативна терапія				
6	Цефалоспорины (наприклад, цефадоксил)	500 мг 2 рази/день	3	Або інші аналогічні препарати
Якщо регіонарна (локальна) резистентність E. coli <20%				
7	Триметоприм	200 мг 2 рази/день	5	Виключаючи І триместр
8	Триметоприм/сульфаметоксазол	160/800 мг 2 рази/день	3	Виключаючи І триместр

- відсутність пригнічувального впливу на нормальну кишкову й вагінальну флору, тобто здатність не порушувати, а й навіть відновлювати нормальний біоценоз;
 - практично повна на сьогодні відсутність резистентності.
- Крім протимікробної активності ніфуратель має антипротозойний та антимікотичний ефекти, і це робить препарат високоефективним при поєднаних урогенітальних інфекціях. Його з успіхом застосовують як при першому епізоді гострого циститу

(тривалість зазвичай 5 днів), так і при рецидивуючому циститі (7 днів), а також для профілактики рецидивів циститу та загострень пієлонефриту (посткоітально або щовечора перед сном упродовж 3-6 міс). Щодо можливості застосування ніфурателью під час вагітності, то він належить до категорії С за класифікацією FDA, так само як нітрофурантоїн. Тобто його можна призначати у випадках, коли ймовірна користь напевно перевищує потенційний ризик.

Варто також зазначити, що європейські експерти-урологи категорично наполягають на тому, що у разі неускладненого циститу не можна призначати фторхінолони та амінопеніциліни, слід максимально утримуватися від призначення цефалоспоринів. Порушення цих рекомендацій призводить до невідправданого зростання й без того катастрофічної АБР уропатогенів.

Настанова ЄАУ містить також рекомендації з альтернативних немедикаментозних методів попередження рецидивів ІСШ. Вони передбачають тривалу імуноактивну терапію, питний режим зі значним водним навантаженням, корекцію рН сечі, застосування сучасних рослинних лікарських засобів з особливими уроантисептичними властивостями.

Отже, неускладнені ІСШ у жінок залишаються досить частою проблемою, що впливає на якість життя. Попри нульову летальність і відсутність необоротних змін сечової системи, із приводу цих хвороб лікарі найчастіше призначають антибіотики. Викладені вище принципи лікування ББУ та гострого циститу спрямовані на стримування росту антибіотикорезистентності.

Література

1. Naber K. UTI – quo vadis? New alternatives to treat uncomplicated urinary tract infections // Clin. Phytoscience. – 2019. – N 5. – P. 40-48.
2. EAU Guidelines 2019//http://www.urowed.org/guidelines.
3. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. – Geneva: WHO, 2017. – 174 p. (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo)

Наш сайт

Наша сторінка Facebook

health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

Електронні версії усіх друкованих видань
Видавничого дому «Здоров'я України»
на одному сайті!

НЕОСПАСТИЛ®

НЕОСПАСІННЯ

від сильного спазму та болю*

ЄДИНА ТА УНІКАЛЬНА КОМБІНАЦІЯ
кеторолаку та 2-х засобів
із спазмолітичним ефектом на
фармацевтичному ринку України¹



- Вплив на біль та спазм **в одній ампулі**⁴
- Тривалість анальгетичної дії **до 12 годин**³
- Доведена **висока ефективність** в лікуванні ниркової кольки²

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

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

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

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

 **ДАРНИЦЯ**

Больовий синдром при сечокам'яній хворобі: переваги застосування комбінованих препаратів

У статті розглянуто переваги поєднаного застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та спазмолітиків у усуненні больового синдрому при сечокам'яній хворобі. Ключові слова: сечокам'яна хвороба, ниркова колька, знеболення, кеторолаку триметамін, пітофенону гідрохлорид, фенпіверинію бромід.

Сечокам'яна хвороба (нефролітіаз) — це патологічний стан, що характеризується наявністю конкрементів у сечовивідній системі (нирки та сечовід) [1]. Розповсюдженість нефролітіаза складає від 5 до 12%, при цьому ймовірність наявності конкрементів залежить від віку, статі, раси та географічного положення. Клінічна картина зазвичай супроводжується розвитком гострої ниркової кольки, хоча в деяких пацієнтів захворювання може перебігати безсимптомно [2].

Етіопатогенез нефролітіаза

Більшість ниркових каменів формуються у відповідь на зростання концентрації розчинених у сечі речовин, таких як кальцій, сечова кислота, оксалати та натрій, а також унаслідок зниження рівня інгібіторів кристалізації — цитрату та магнію. До того ж розвитку нефролітіаза може сприяти зниження об'єму добового діурезу та аномально низький або високий рівень рН сечі [2].

Фактори ризику сечокам'яної хвороби відрізняються залежно від різновиду ниркових конкрементів. Так, кальцеві камені найчастіше утворюються при підвищеному екзогенному надходженні кальцію та тваринних білків, високих показниках індексу маси тіла, а також при застосуванні деяких лікарських засобів (тріамтерен, індиванір та ацетазоламід). Утворення струвигних конкрементів може виникати внаслідок ураження сечовивідних шляхів уреазо-продукуючими бактеріями (*Proteus*). Уратні камені виникають при подагрі та інших станах, які супроводжуються гіперурикемією з наступним розвитком гіперурикозури. Цистинові камені найчастіше розвиваються на фоні генетичних дефектів реабсорбції амінокислот (цистину, орнітину, аргініну, лізину).

Характер больового синдрому

Обструкція сечовивідних шляхів конкрементами призводить до виникнення ниркової кольки. Остання характеризується появою гострого болю у поперековій ділянці, який іррадіює в ділянку лобкового симфізу, зовнішніх статевих органів та у внутрішню поверхню стегон. До того ж больовий синдром може супроводжуватися нудотою і блюванням, дизурією, ознобом та лихоманкою (у випадку інфекції), іноді — макроскопічною гематурією. Однак за відсутності обструкції сечовивідних шляхів конкрементом сечокам'яна хвороба може перебігати безсимптомно [3].

Механізм виникнення болю при нирковій кольці

Закупорка у сечоводі викликає збільшення напруги у стінці сечовивідних шляхів, стимулюючи синтез простагландинів і спричиняючи розширення судин. Це призводить до діурезу, який ще більше посилює тиск у нирках. Простагландини також викликають спазм гладких м'язів сечоводу, що призводить до хвиль болю (колюк), які відчуває пацієнт. Такий біль при нирковій кольці, як правило, розвивається раптово й часто описується пацієнтами як «найгірший біль, який вони коли-небудь відчували».

Тактика ведення пацієнтів із сечокам'яною хворобою

Ниркова колька, викликана обструкцією конкрементом нири або сечоводу розміром <10 мм без ознак та симптомів інфекції, потребує консервативного лікування, яке включає: достатню гідратацію, адекватне знеболення (внутрішньовенне введення опіоїдів або НПЗП та спазмолітиків) і, за потреби, застосування протиблювотних препаратів [2]. Відповідно до настанов Європейської асоціації урології, в якості препаратів першої лінії лікування больового синдрому в пацієнтів із гострою нирковою колькою рекомендовано застосовувати НПЗП [4]. Натомість використання опіоїдних анальгетиків слід розглядати як терапію другої лінії.

Відомо, що застосування НПЗП дозволяє ефективно полегшити симптоми гострого болю, пов'язаного з наявністю каменя у просвіті сечовивідних шляхів. При цьому, за даними метааналізу 36 досліджень, лікарські засоби даної групи порівняно з опіоїдами або парацетамолом демонстрували більш тривалий знеболювальний ефект, знижуючи потребу в подальшій аналгезії, та мали

меншу частоту розвитку побічних ефектів [5]. НПЗП слід використовувати в найбільш ранні терміни, у лікарській формі, яка забезпечує їх швидке й максимально повне надходження в організм. Відповідно, перевагу слід віддавати внутрішньовенному введенню, а за його неможливості — внутрішньом'язовому або ректальному.

Зважаючи на наявність у патогенезі болю, зумовленого нирковою колькою, спазму гладкої мускулатури, не менш важливе значення у веденні пацієнтів із даним типом болю відіграють міотропні спазмолітики та гангліоблокатори. Спазмолітичні препарати чинять етіопатогенетичний і симптоматичний вплив, спрямований на зниження тону гладких м'язів. Так, розслаблення гладкої мускулатури сечовивідних шляхів дозволяє усунути спастичний компонент болю, а також відновити уро- й гемодинаміку. Крім того, спазмолітики покращують відходження дрібних конкрементів розміром до 0,7–10 мм та зменшують набряк тканин при тривалому стоянні конкременту [6, 7]. Роль спазмолітиків у лікуванні больового синдрому в пацієнтів із нирковою колькою є допоміжною. Відповідно, дані препарати мають використовуватися обов'язково в комбінації із НПЗП.

Ефективність комбінованого застосування НПЗП та спазмолітиків при усуненні больового синдрому в пацієнтів із нирковою колькою не викликає сумнівів. Так, результати дослідження К.В. Golhar (1999) продемонстрували явний синергізм застосування таких спазмолітиків, як пітофенону гідрохлорид та фенпіверинію бромід, разом із НПЗП, що проявлявся зниженням рівня простагландинів, а також вираженості спазму, пов'язаного з кольками [8].

На вітчизняному фармацевтичному ринку комбінація високоефективного НПЗП та спазмолітиків представлена препаратом Неоспастил® (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»). Неоспастил® є інноваційною, що не має аналогів в Україні, розробкою вітчизняних фармацевтів. Він сприяє ефективному й швидкому усуненню больового синдрому при нирковій кольці. Даний препарат являє собою комбінацію НПЗП із вираженими знеболювальними властивостями — кеторолаку триметаміну та спазмолітиків — фенпіверинію броміду та пітофенону гідрохлориду.

Кеторолак — це нестероїдний агент із сильним анальгезуючим ефектом і помірною протизапальною активністю. Він успішно застосовується в ситуаціях, коли потрібне швидке й потужне знеболення. За клінічною ефективністю парентеральні дози кеторолаку від 10 до 30 мг були зіставні в дослідженнях із морфіном для парентерального введення у дозі 10–12 мг [9]. Крім того, кеторолак добре поєднується з наркотичними анальгетиками, що дозволяє істотно зменшити дозу опіоїдів і знизити ризик розвитку побічних ефектів у випадках, коли застосування останніх все таки не уникнути.

Варто зауважити, що короточасне застосування кеторолаку у стандартних дозах було пов'язано із задовільним профілем безпеки [10]. Так, у дослідженні L. Gabrielle та співавт. (2019) парентеральне застосування разових доз кеторолаку для знеболення не асоціювалось із підвищеною частотою несприятливих серцево-судинних, шлунково-кишкових або ниркових подій у пацієнтів літнього віку.

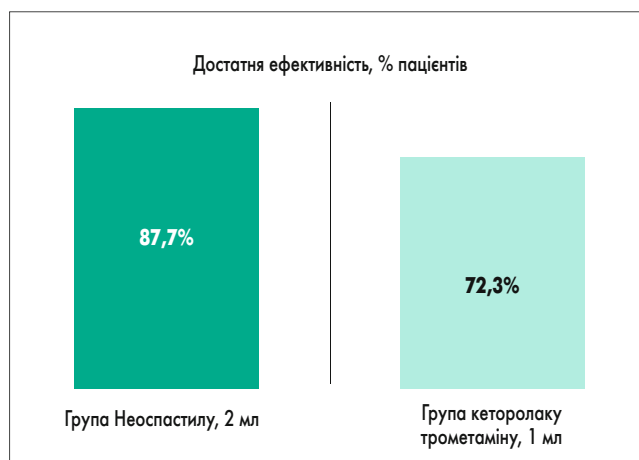


Рис. Відсоток пацієнтів, які впродовж 2 днів досягли зниження болю від вираженого та помірного ступеня до легкого (0–3 бали за ЦРШ)

Крім кеторолаку триметаміну активними компонентами препарату Неоспастил® є міотропний спазмолітик пітофенону гідрохлорид та холінолітик фенпіверинію бромід. Перший володіє папавериноподібною дією із прямим спазмолітичним впливом на гладку мускулатуру. Другий за рахунок М-холіноблокуючого впливу чинить додаткову міотропну дію на тонус і моторику гладкої мускулатури сечовивідних шляхів і, таким чином, сприяє їх додатковому розслабленню.

Ефективність та безпека препарату Неоспастил® були встановлені у ході реалізації програми клінічних досліджень, проведеної відповідно до вимог чинного законодавства України та Європейського Союзу.

Зокрема, у ході пілотного дослідження з вивчення безпеки та підбору дозування Неоспастилу (FFD_NEOPAST_DAR-1f-09.12, 2016) було продемонстровано, що цей препарат володіє адекватним знеболювальним ефектом, забезпечує швидке (до 40 хв) настання аналгезії, а також збільшує тривалість безбольового періоду. При цьому зареєстровані під час дослідження побічні реакції були несерйозними, передбачуваними, легкого або середнього ступеня тяжкості й не вимагали втручання або зміни дози досліджуваного лікарського засобу.

У свою чергу, у результаті багатоцентрового рандомізованого простого сліпого порівняльного дослідження з оцінювання ефективності, безпеки та переносимості Неоспастилу II–III фази (FFD_NEOPAST_DAR-2f-09.16, 2018) було встановлено:

- статистично значущу перевищуючу ефективність Неоспастилу порівняно з монотерапією кеторолаком: частота досягнення достатньої ефективності для Неоспастилу 2 мл і кеторолаку триметаміну 1 мл становила 87,7 та 72,3% відповідно (рисунок). Достатньою ефективною вважалось досягнення вираженості болю за цифровою рейтинговою шкалою (ЦРШ) рівня 0–3 бали протягом періоду курсового застосування препарату, який починається через 1 год $\pm$ 30 хв після його першого застосування й закінчується через 8 год після останнього;
- перевищуючу частоту досягнення достатньої ефективності лікування Неоспастилом 1 мл порівняно з комбінацією метамізолу натрію моногідрату, пітофенону гідрохлориду та фенпіверинію броміду 2 мл — 79,4% проти 42,49% відповідно.
- різке зниження вираженості болю за ЦРШ відразу після першої ін'єкції Неоспастилу;
- зниження вираженості больового синдрому в обох разових дозах (1 мл і 2 мл), але з тенденцією до більш вираженої ефективності в дозі 2 мл;
- безпечність і добру переносимість Неоспастилу, оскільки препарат не викликав серйозних і/або тяжких побічних реакцій і не призводив до клінічно значущих змін клініко-лабораторних показників.

Неоспастил® випускається у формі розчину для ін'єкцій, по 2 мл в ампулі. Після внутрішньом'язового введення анальгезуюча дія препарату проявляється приблизно через 30 хв, натомість максимальний знеболювальний ефект настає через 1–2 год. Тривалість аналгезії складає в середньому 8–12 год. Рекомендована доза лікарського засобу при станах, які супроводжуються спазмом гладкої мускулатури внутрішніх органів, зокрема і при нирковій кольці, становить 1–2 мл (15–30 мг у перерахунок на кеторолаку триметамін) кожні 8 год. Рекомендованим є призначення мінімальної ефективної дози препарату. Максимальна тривалість лікування має становити 2 дні.

Отже, оптимальна комбінація трьох основних компонентів препарату Неоспастил® дозволяє досягти комплексної фармакодинамічної дії у вигляді усунення больового синдрому та спазму гладкої мускулатури сечовивідних шляхів і, відповідно, покращити загальний стан пацієнтів, які страждають від ниркової кольки. Не менш важливими факторами, що виявляють визначальний вплив на вибір саме препарату Неоспастил®, є його доступність та оптимальне співвідношення «ціна/якість». Враховуючи вищевикладені аргументи, Неоспастил® може посісти гідне місце в лікуванні больового синдрому при спазмах гладкої мускулатури внутрішніх органів в урологічній практиці.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Лілія Нестеровська**

Оказание стационарной помощи пациентам урологического профиля в условиях пандемии коронавирусной инфекции COVID-19*

В статье рассмотрены варианты оказания стационарной помощи пациентам урологического профиля в условиях пандемии коронавирусной инфекции COVID-19. Описана клиническая практика и представлен список урологических заболеваний, оперативное лечение которых возможно в условиях пандемии. Разработаны интраоперационные меры для снижения риска вирусной контаминации при выполнении лапароскопических и робот-ассистированных операций. Подробно описана маршрутизация и объем работы с пациентами, страдающими острыми урологическими заболеваниями: почечная колика, острый обструктивный пиелонефрит, макрогематурия, острая задержка мочи.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, заболеваемость, смертность, пандемия, лечение, урология, COVID-19.

В большинстве случаев коронавирусная инфекция (КВИ) протекает как острое респираторное заболевание [1], вместе с тем в ряде случаев может наблюдаться бессимптомное течение заболевания [2]. В этом случае такие пациенты являются носителями КВИ и представляют наибольшую угрозу с эпидемиологической точки зрения. Наиболее частыми симптомами КВИ являются повышение температуры тела (85-90%), кашель (65-70%), общая слабость (35-40%), одышка или чувство нехватки воздуха (15-20%); реже встречаются такие симптомы, как миалгия, головные боли, першение в горле и ознобы (10-15%) [1]. К наиболее редким симптомам (<10%) относят тошноту, заложенность носа, рвоту и диарею. В качестве патогномоничных описываются такие симптомы, как нарушение восприятия вкуса и запахов [3-5]. Наиболее характерными изменениями в лабораторных анализах являются лимфопения, увеличение протромбинового времени и повышение уровня лактатдегидрогеназы [6, 7]. Также характерным является повышение уровней С-реактивного белка и D-димера [8].

Главной особенностью КВИ является развитие вирусной пневмонии, которая определяет тяжесть течения заболевания, необходимость госпитализации пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и необходимость перевода больного на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) (6%) [1]. К особенностям вирусной пневмонии, вызванной КВИ, относят двухсторонний и полисегментарный характер поражения легких и периферическую локализацию очагов поражения, преимущественно в базальных отделах легких [9], вследствие чего последняя может приводить к развитию дыхательной недостаточности и острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС). Несмотря на то что в большинстве случаев (81%) заболевание сопровождается легкими симптомами, существуют данные о высокой (28%) госпитальной смертности пациентов с КВИ [10, 11]. Смертность среди пациентов с тяжелым течением заболевания и пациентов, находящихся на ИВЛ, может достигать 62 и 81% соответственно [12].

К описанным факторам риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода относят возраст старше 65 лет, сопутствующую сердечно-сосудистую и/или цереброваскулярную патологию [13]. Пневмония наиболее часто выявляется на 10-12 день от начала заболевания [14]. Выявить признаки атипичной пневмонии позволяет рентгенография грудной клетки. Компьютерная томография (КТ) легких обладает более высокой чувствительностью для выявления вирусной пневмонии, поскольку позволяет обнаружить патогномоничные изменения легочной ткани по типу «матового стекла» [15-17]. Примечательным является тот факт, что рентгенологические признаки пневмонии могут выявляться у 54% бессимптомных пациентов [18]. Другим эффективным методом выявления

дыхательной недостаточности является измерение сатурации крови кислородом (SpO_2). Понижение SpO_2 <94% должно вызвать подозрение о наличии активного воспалительного процесса в легких и стать поводом для дальнейших клинических исследований.

Применение молекулярного анализа биологического материала путем полимеразной цепной реакции (ПЦР) направлено на выявление самого возбудителя, а серологическое тестирование — на выявление циркулирующих в крови антител к коронавирусу. Поскольку антитела циркулируют даже после того, как инфекция устранена, серологические тесты продолжают быть положительными у людей, которые ранее подвергались воздействию вируса и развили иммунный ответ, что означает, что положительный тест может не указывать на активную инфекцию. Тестирование серологических антител в настоящее время применяется для наблюдения и в исследовательских целях, в то время как методологии молекулярных тестов используются для диагностики активных инфекций.

В настоящее время накапливается клинический опыт, свидетельствующий о недостаточно высокой чувствительности лабораторных тестов. Так, в исследовании, проведенном Т. Ай и соавт., было показано, что чувствительность КТ для выявления инфекции COVID-19 составила 98% по сравнению с чувствительностью ПЦР, равной 71% [16]. Кроме того, чувствительность зависит от самого забираемого материала. Так, чувствительность молекулярных методов (ПЦР) при исследовании материала, полученного при бронхоальвеолярном лаваже, и мокроты составляет 93 и 72% соответственно, в то время как чувствительность при исследовании мазков из носа и глотки не превышает 63 и 32% соответственно [19].

Клиническая практика в условиях пандемии COVID-19

Пандемия COVID-19 существенно изменила общемировую клиническую практику по всем специальностям. С одной стороны, сокращение плановых госпитализаций и выполнения плановых операций преследует главную задачу — резервирование коечного фонда, медицинского персонала и медицинского оборудования для эффективного лечения пациентов с COVID-19, а также снижение контактов плановых пациентов в условиях хирургических стационаров. С другой стороны, показатели экстренных госпитализаций и оперативных вмешательств остаются на прежнем уровне и демонстрируют тенденцию к росту.

Согласно результатам онлайн-опроса 1021 российского уролога, проведенного рабочей группой главного внештатного специалиста-уролога Минздрава России, количество плановых консультаций снизилось приблизительно на 75%, а количество плановых операций — на 71%; объем плановых онкоурологических операций составил около 30%

в общей структуре оперативной активности, в то время как объемы экстренных оперативных вмешательств увеличились, достигнув 70% в общей структуре оперативной активности. Кроме того, 32% опрошенных выразили уверенность в том, что медицинские учреждения, в которых они работают, будут перепрофилированы, а 54% респондентов считают, что врачи-урологи будут привлечены к лечению пациентов с COVID-19. Описанные тенденции объясняются как рекомендациями уполномоченных органов власти о сокращении объемов плановых операций, так и сложностями с обследованием и госпитализацией плановых пациентов, связанными с ограничительными мерами.

О необходимости сокращения плановых операций свидетельствуют данные исследования, проведенного под руководством S. Lei и соавт. [20]. Согласно полученным данным, среди бессимптомных пациентов с КВИ, подвергшихся плановым оперативным вмешательствам (у которых в послеоперационном периоде развилась вирусная пневмония), у 34% развился ОРДС, у 29% — шок, у 29% — бактериальная инфекция, у 23% — аритмия, у 14% — острая сердечная, а у 6% — острая почечная недостаточность. В 44% случаев потребовался перевод в ОРИТ, а в 33% — перевод пациентов на ИВЛ. Смертность в данной группе пациентов составила 20%. В 100% случаев основным осложнением среди погибших пациентов был ОРДС. Наиболее частой (57%) сопутствующей патологией пациентов были сердечно-сосудистые и онкологические заболевания. Средняя продолжительность времени от момента возникновения первого симптома до наступления смерти составила 9 дней.

По данным V. Ficağa и соавт. [21], в целях профилактики возникновения пневмоний, ассоциированных с проводимой ИВЛ, и в целях высвобождения максимального количества аппаратов ИВЛ предпочтение должно отдаваться операциям, выполняемым со спонтанным дыханием. Кроме того, при оказании экстренной помощи пациентам урологического профиля следует ограничиваться минимальным объемом вмешательств. При оказании помощи пациентам с онкоурологическими заболеваниями, у которых отсрочка лечения с большой долей вероятности не повлияет на онкологические результаты и канцер-специфическую выживаемость, оперативные вмешательства следует отложить [22].

Учитывая временное отсутствие рекомендаций, регламентирующих порядок госпитализации и оказания медицинской помощи пациентам урологического профиля, приоритетный список операций может выглядеть следующим образом (табл. 1). Данные рекомендации адаптированы рабочей группой под руководством главного внештатного специалиста-уролога Минздрава России и суммируют имеющиеся данные, применимые как в текущей, так и в будущей ситуации, когда возможности лечебного учреждения (аппараты ИВЛ и/или другие операционные ресурсы) ограничены. В данных рекомендациях приоритет отдан тем состояниям, при которых кратковременная отсрочка в лечении может повлиять на будущую выживаемость пациентов. Кроме того, рассмотрены альтернативные варианты лечения общих неотложных урологических состояний, не предусматривающих использование ИВЛ. Обращаем внимание, что в данных рекомендациях не учитывается возраст пациента, наличие сопутствующей патологии, а также возможный риск послеоперационного заражения

* «Экспериментальная и клиническая урология», 2020; [1].

Таблица 1. Список заболеваний, оперативное лечение которых возможно во время пандемии COVID-19		
Заболевание	Рекомендуемые операции	Обоснование
Уротелиальный рак верхних мочевых путей (УРВМП)	Нефруретерэктомия при опухолях высокой степени злокачественности и/или cT1+; Нефруретерэктомия с возможной одномоментной лимфаденэктомией	Трехмесячная отсрочка операции при УРВМП ассоциирована с прогрессированием заболевания у всех больных, а в случае мышечно-инвазивного рака – с онкологической выживаемостью; На ранней стадии, особенно при инвазивном раке, высокий риск недооценить стадию опухоли
Опухоли надпочечников	Адреналэктомия при подозрении на аденокарциному надпочечников или при опухоли >6 см; Рассмотреть отсрочку выполнения адреналэктомии для образований надпочечников <6 см	Образования надпочечников >6 см с большой вероятностью являются злокачественными; Аденокарцинома надпочечника быстро прогрессирует, и патологическая стадия R0 предполагает лучшую выживаемость; Отсрочка может повлиять на возможность полноценной резекции и выживаемость.
Рак уретры/ полового члена	Клинически инвазивный или рак, приводящий к обструкции	Данных по этим редким опухолям не много; Профилактика метастазирования в лимфатические узлы может избавить пациентов от рецидивов заболевания; Амбулаторная резекция может снизить нагрузку на ресурсы лечебного учреждения.
Эндоурология / Мочекаменная болезнь		
Мочекаменная болезнь	При обструкции/инфицировании следует рассмотреть вопрос: • об установке мочеточникового стента; • об установке нефростомического дренажа; • об установке мочеточникового стента под местной анестезией	При необходимости мочеточниковые стенты могут быть установлены в палате; Нефростомический дренаж может быть установлен под местной анестезией. Если ни один из предложенных вариантов не возможен, наличие обструкции и/или инфицирования верхних мочевых путей являются экстренной ситуацией, требующей оперативного вмешательства.
Постоянный мочеточниковый стент	В большинстве случаев оперативное лечение следует отложить	Большинство стентов, длительность нахождения которых в мочеточнике варьируется от 6 до 12 мес, могут быть беспрепятственно удалены, а эндоскопическое удаление стентов возможно у большинства пациентов, в том числе и с установленными долгоиграющими стентами (до 30 мес)
Гиперплазия предстательной железы (ГПЖ)	Следует отложить оперативное лечение ГПЖ (ТУРП, HoLEP, PVP Laser и др.)	Риск развития задержки мочеиспускания может быть нивелирован с помощью установки уретрального катетера или цистостомического дренажа без необходимости проведения оперативного лечения под наркозом
Женская урология / Недержание мочи		
Стрессовое недержание мочи, интерстициальный цистит, гиперактивный мочевой пузырь, нейрогенный мочевой пузырь	Следует отложить любое оперативное лечение	
Установка нейростимулятора	Второй этап установки или удаления нейростимулятора	Нейростимуляторы сопряжены с высоким риском инфицирования. Установка (вторая стадия) или удаление может быть проведено под местной анестезией
Реконструктивная хирургия		
Урогенитальные свищи с инфекцией органов малого таза	При системном воспалении показана деривация мочи при помощи катетера либо установка колостомы; Оперативное реконструктивное лечение следует отложить в том случае, если клиническая картина не требует немедленного вмешательства	Пластика свищей требует значительных ресурсов, поэтому оперативное лечение должна быть отложено, насколько это возможно
Имплантированные искусственные мочевые сфинктеры	Оперативное лечение показано только при инфицировании сфинктера	Инфицированные сфинктеры могут быстро привести к развитию сепсиса и должны быть срочно устранены
Трансплантология		
Трансплантация почек	Только трансплантация органа от умершего донора; Трансплантация органа от живого донора должна быть отложена	Трансплантация органа от умершего донора должна проводиться без промедления; Трансплантация органов от живых доноров должна быть отложена, чтобы сэкономить ресурсы и отложить проведение иммуносупрессивной терапии, которая, в свою очередь, может привести к более сильному воздействию инфекции COVID-19
Общая урология		
Инфекции мочевыводящих путей	Только острые инфекции; абсцессы мошонки, гангрена Фурнье	
Ишемия органов мочеполовой системы	Шунтирование при приапизме; орхипексия, низведение яичка	
Кровотечение	Эвакуация сгустка	
Травма мочеполовых органов	Хирургическое восстановление повреждений полового члена, органов мошонки, травм мочеточника, перфорации мочевого пузыря	
Стриктура уретры	Все операции следует отложить	Установка цистостомического дренажа или уретрального катетера в сочетании с бужированием уретры или уретротомией является неотложными в тех случаях, когда имеется частичная или полная обструкция мочеиспускательного канала
Эректильная дисфункция	Оперативное лечение показано только при инфицировании импланта	Инфицированные импланты могут быстро привести к развитию сепсиса и должны быть срочно устранены
Перекрут семенного канатика	Ревизия органов мошонки, орхипексия	

COVID-19, равно как и его потенциальное влияние на послеоперационный период.

Лечение пациентов с доброкачественными, не угрожающими жизни состояниями рекомендуется отложить до восстановления благоприятной эпидемиологической обстановки [21]. В исследовании Y. Ling

и соавт. сообщается об ограниченной персистенции нуклеиновой кислоты SARS-CoV-2 в моче [23]. До настоящего момента не было ни одного факта передачи заболевания через мочу, тем не менее дренирование мочевого пузыря и/или мочеточника во время лапароскопических или робот-ассистированных операций

Таблица 2. Предлагаемые интраоперационные меры для снижения риска вирусной контаминации при проведении лапароскопических и робот-ассистированных операций
1. Выполнять скорейшую очистку инструментов от крови или биологических жидкостей пациента
2. Избегать формирования скоплений крови (или других биологических жидкостей пациента) на уровне лапароскопических троакаров по причине возможной утечки газа и формирования мельчайших жидких частиц
3. Использовать аспирацию для удаления хирургического дыма
4. Избегать 2-ходовых инсуффляторов для создания пневмоперитонеума
5. Поддерживать наименьшее значение давления в брюшной полости и при инсуффляции
6. Поддерживать минимальный угол наклона при положении Тренделенбурга
7. Минимизировать воздействие пневмоперитонеума на сердечно-легочную функцию пациента
8. Установить минимальные значения электрокоагуляции
9. Избегать длительных хирургических диссекций с целью снижения образования хирургического дыма
10. Постоянно проверять целостность защитного оборудования инструментов и наличие средств индивидуальной защиты персонала операционной

следует проводить с осторожностью, особенно в случае наличия пневмоперитонеума. Особую осторожность следует также проявить при работе с мочой реконвалесцирующих пациентов, учитывая выделение коронавируса из мочи последних [22]. Любые контакты с биологическими жидкостями пациентов должны осуществляться в условиях повышенных мер безопасности (с защитой слизистых и кожных покровов контактирующего). Несмотря на то что до сегодняшнего дня в литературе не было описано ни одного случая фекально-орального пути передачи инфекции, известно, что SARS-CoV-2 присутствует в стуле пациентов с COVID-19 [21]. Предпочтительно минимизировать различные манипуляции с кишечником, а также его вскрытие во время урологических процедур, чтобы снизить риск диффузии вируса в режиме инсуффляции CO₂.

Меры предосторожности и дополнительные меры безопасности во время выполнения робот-ассистированных вмешательств должны выполняться в строгом соответствии с рекомендациями Секции роботической хирургии Европейской ассоциации урологов [24] (табл. 2).

Работа с плановыми пациентами

С целью профилактики распространения инфекции ключевую роль приобретает тщательный отбор и обследование пациентов [25]. Обследования плановых пациентов должны включать тщательный сбор эпидемиологического анамнеза, выявление характерных жалоб, термометрию, общий анализ крови, тест на выявление коронавируса и КТ легких перед госпитализацией. После хирургического лечения пациент должен получить максимальную медицинскую помощь, а все контрольные обследования должны быть выполнены в стационаре с целью снижения количества контрольных, амбулаторных визитов к врачу. С этой же целью рекомендуется сохранять с пациентом телефонный контакт, а все результаты исследований и письменные рекомендации пересылать пациенту по электронной почте или посредством мессенджеров.

Работа с экстренными пациентами

Как и в случае с плановыми госпитализациями, количество экстренных госпитализаций должно быть, по возможности, минимизировано с целью сокращения социальных контактов госпитализируемых пациентов [26]. В этой связи при принятии решения о госпитализации следует руководствоваться строгими показаниями:

- необходимость выполнения экстренного хирургического вмешательства;
- необходимость интенсивной терапии и непрерывного динамического наблюдения при потенциально жизнеугрожающем состоянии.

При обследовании экстренных пациентов в условиях приемного отделения следует также применять

Продолжение на стр. 16.

Оказание стационарной помощи пациентам урологического профиля в условиях пандемии коронавирусной инфекции COVID-19

Продолжение. Начало на стр. 14.

меры, направленные на выявление пациентов с КВИ. Обследования экстренных пациентов также должны включать тщательный сбор эпидемиологического анамнеза, выявление характерных жалоб, термометрию, общий анализ крови (ОАК), тест на выявление коронавируса и КТ легких перед госпитализацией. Кроме того, максимальный объем обследования на уровне приемного отделения позволит выявить ситуации, которые не требуют экстренной госпитализации. Помимо этого в приемном отделении должны быть обустроены специальные боксы, куда пациент с выявленной КВИ будет помещен до момента решения вопроса о его переводе.

К основным экстренным состояниям в урологической практике относятся:

- почечная колика;
- острый обструктивный пиелонефрит;
- острая задержка мочи;
- макрогематурия;
- травма органов мочеполовой системы.

Почечная колика

При купировании почечной колики в условиях приемного отделения рекомендуется полное обследование пациента, включая термометрию, ОАК, общий анализ мочи (ОАМ), КТ мочевых путей. При отсутствии признаков обструктивного пиелонефрита и высокой вероятности самостоятельного отхождения камня рекомендуется выписка пациента из приемного покоя с рекомендациями. При обезболивании следует учитывать нежелательность применения нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов с COVID-19 [22]. При развитии некупирующейся почечной колики показана госпитализация с целью дренирования верхних мочевых путей мочеточниковым стентом или нефростомой.

Острый обструктивный пиелонефрит

Всем пациентам с острым обструктивным пиелонефритом показана госпитализация с целью дренирования верхних мочевых путей мочеточниковым стентом или нефростомой.

Макрогематурия

При признаках умеренной макрогематурии без признаков анемизации пациента и при стабильной гемодинамике показана выписка пациента на уровне приемного отделения с рекомендацией приема гемостатических препаратов и (при наличии показаний) выполнения цистоскопии и КТ с контрастированием по месту жительства. Учитывая потенциальную необходимость выполнения масштабных оперативных вмешательств, направленных на остановку продолжающегося кровотечения у пациентов с гематурией, рекомендуется маршрутизировать данных пациентов в стационары, где наряду с отделениями урологии имеются возможности эндоваскулярной эмболизации сосудов с целью купирования острого кровотечения.

Острая задержка мочи

Пациентам с острой задержкой мочи без признаков перерастяжения мочевого пузыря и ретенционных изменений верхних мочевых путей, без признаков почечной недостаточности и активной гематурии может быть предложен метод самокатетеризации на дому с выпиской пациента из приемного отделения и решения вопроса (в случае невозможности мочеиспускания) о другом методе

дренирования по месту жительства. Пациентам, у которых проведение самокатетеризации невозможно, рекомендуется дренирование мочевого пузыря уретральным катетером Фоли и выписка под наблюдением уролога по месту жительства с рекомендациями приема альфа-адреноблокаторов. Дальнейшая попытка восстановления самостоятельного мочеиспускания может производиться либо в амбулаторных условиях по месту жительства, либо в условиях стационара кратковременного пребывания. Пациентам с признаками хронической задержки мочи рекомендуется госпитализация, выполнение троакарной цистостомии со скорейшей выпиской из стационара.

Организация работы урологического отделения

В условиях пандемии рекомендуется наложить полный запрет на посещение пациентов родственниками и близкими. С этой целью в медицинских учреждениях следует организовать телефоны горячей линии для коммуникации с родственниками пациентов и службу медицинских сиделок. Учитывая снижение потока урологических пациентов, рекомендуется размещение пациентов в одноместных палатах с целью их максимальной изоляции. При невозможности размещения пациентов в одноместных палатах рекомендуется выделение одной палаты под изоляционный бокс. В случае выявления КВИ пациент должен быть переведен в изолятор до решения вопроса о его переводе в специализированный стационар, любые передвижения пациента по отделению должны быть ограничены до минимума, медицинский персонал при контакте с пациентом должен предпринимать меры предосторожности в полном объеме согласно установленным стандартам. После перевода или выписки пациента помещение, в котором он находился, должно подвергнуться санобработке в установленном порядке. Пациенты, находившиеся в одной палате с инфицированным больным, должны оставаться в палате на обсервации до решения вопроса о переводе к месту прохождения карантина.

Медицинский персонал при контакте с данной категорией пациентов должен предпринимать меры предосторожности в полном объеме. После перевода или выписки пациентов помещение, в котором они находились, также должно подвергнуться санобработке в установленном порядке. Заведующий отделением обязан составить список сотрудников, контактировавших с инфицированным пациентом, и предоставить его администрации лечебного учреждения с целью организации обследования персонала и решения вопроса об их изоляции. При отсутствии случаев выявления КВИ санобработка помещений должна осуществляться в установленном порядке. Всем пациентам предписывается соблюдать общепринятые меры предосторожности (ношение масок и мытье рук) во время нахождения в стационаре. С целью выявления случаев инфицирования среди медицинского персонала всем сотрудникам рекомендуется проводить ежедневную термометрию.

Литература

1. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020;28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. [Epub ahead of print]
2. Hu Z., Song C., Xu C., Jin G., Chen Y., Xu X. et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. Sci China Life Sci 2020;4. doi: 10.1007/s11427-020-1661-4. [Epub ahead of print]
3. Hopkins C., Kumar N. Loss of sense of smell as marker of COVID-19 infection (letter). ENT UK website Accessed: 13 April 2020.

4. Lüers J.C., Klüßmann J.P., Guntinas-Lichius O. The Covid-19 pandemic and otolaryngology: What it comes down to? Laryngorhinootologie 2020;26. doi: 10.1055/a-1095-2344. [Epub ahead of print]
5. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siati D.R., Horoi M., Le Bon S.D., Rodriguez A. et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. Rhinology 2020; Apr 6. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1. [Epub ahead of print]
6. Rodrigues J.C.L., Hare S.S., Edey A., Devaraj A., Jacob J., Johnstone A. et al. An update on COVID-19 for the radiologist — A British society of Thoracic Imaging statement. Clin Radiol 2020;75(5):323-325. doi: 10.1016/j.crad.2020.03.003.
7. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020; Feb 7. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
8. Nair A., Rodrigues J.C.L., Hare S., Edey A., Devaraj A., Jacob J. et al. A British Society of Thoracic Imaging statement: considerations in designing local imaging diagnostic algorithms for the COVID-19 pandemic. Clin Radiol 2020;75(5):329-334. doi: 10.1016/j.crad.2020.03.008.
9. Kanne J.P., Little B.P., Chung J.H., Elicker B.M., Ketani L.H. Essentials for Radiologists on COVID-19: An Update-Radiology Scientific Expert Panel. Radiology 2020;27:200527. doi: 10.1148/radiol.20200527.
10. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
11. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
12. Yang X., Yu Y., Xu Y., Shu H., Xia J., Liu H. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med 2020;S2213-2600(20)30079-5. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
13. Du R.H., Liang L.R., Yang C.Q., Wang W., Cao T.Z., Li M. et al. Predictors of Mortality for Patients with COVID-19 Pneumonia Caused by SARS-CoV-2: A Prospective Cohort Study. Eur Respir J 2020;pii: 2000524. doi: 10.1183/13993003.00524-2020. [Epub ahead of print]
14. Wong H.Y.F., Lam H.Y.S., Fong A.H., Leung S.T., Chin T.W., Lo C.S.Y. et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients. (2019) Radiology 2019;27:201160. doi: 10.1148/radiol.202001160. [Epub ahead of print]
15. Kanne J.P., Little B.P., Chung J.H., Elicker B.M., Ketani L.H. Essentials for Radiologists on COVID-19: An Update-Radiology Scientific Expert Panel. Radiology 2020;27:200527. doi: 10.1148/radiol.20200527.
16. Ai T., Yang Z., Hou H., Zhan C., Chen C., Lv W. et al. Correlation of Chest CT and RTPCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. Radiology 2020;26:200642. doi: 10.1148/radiol.20200642. [Epub ahead of print]
17. Kooraki S., Hosseiny M., Myers L., Gholamrezanezhad A. Coronavirus (COVID-19) Outbreak: What the Department of Radiology Should Know. J Am Coll Radiol 2020;17(4):447-451. doi: 10.1016/j.jacr.2020.02.008.
18. Shohel I., Fujikawa A., Jitsu M. Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship «Diamond Princess» with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Radiology 2020;e200110. doi: 10.1148/rct.20200110.
19. Wang W., Xu Y., Gao R., Lu R., Han K., Wu G. et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. JAMA 2020 Mar 11. doi: 10.1001/jama.2020.3786. [Epub ahead of print]
20. Leia S., Jiangb F., Sua W., Chend C., Chene J., Meif W. et al. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. Eclinicalmedicine 2020; https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100331
21. Ficarra V., Novara G., Abate A., Bartoletti R., Crestani A., De Nunzio C. et al. Members of the Research Urology Network (RUN). Urology practice during COVID-19 pandemic. Minerva Urol Nefrol 2020 Mar 23. Minerva Urol Nefrol 2020 Mar 23. doi: 10.23736/S0393-2249.20.03846-1.
22. Intercollegiate General Surgery Guidance on COVID-19 UPDATE. https://www.rcsed.ac.uk/news-public-affairs/news/2020/march/intercollegi.... Accessed: 13 April 2020.
23. Ling Y., Xu S.B., Lin Y.X., Tian D., Zhu Z.Q., Dai F.H. et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. Chin Med J (Engl) 2020 Feb 28. doi: 10.1097/CM9.0000000000000774. [Epub ahead of print]
24. EAU Robotic Urology Section (ERUS) guidelines during COVID-19 emergency. Available at https://uroweb.org/eau-robotic-urology-section-erus-guidelines-during-co.... Accessed: 13 April 2020.
25. Yeo C., Kaushal S., Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? Lancet Gastroenterol Hepatol 2020 Apr;5(4):335-337. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30048-0.
26. Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons recommendations regarding surgical response to COVID-19 crisis. Available at: https://www.sages.org/recommendations-surgical-response-covid-19. Accessed: 13 April 2020.

Інфекції сечової системи у дітей і дорослих: настанови 2020. Практичний аспект

У рамках науково-практичної онлайн-конференції з міжнародною участю «Клінічний випадок у нефрології» за підтримки Східноєвропейської нефрологічної академії (Renal Eastern Europe Nephrology Academy), що відбулася 24 вересня, розглядалися новітні тенденції в лікуванні інфекцій сечовивідних шляхів (ІСШ). Один із спікерів заходу – завідувач кафедри нефрології та замісної ниркової терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика, президент Української асоціації нефрологів/дитячих нефрологів, заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор Дмитро Дмитрович Іванов у своїй доповіді висвітлив сучасні рекомендації щодо лікування та профілактики ІСШ, а також методи запобігання розвитку антибіотикорезистентності залежно від локалізації запального процесу.

Особливості лікування пієлонефриту



Як зауважив професор Д.Д. Іванов, для лікування гострого пієлонефриту натеper використовуються дві групи препаратів: цефалоспорины 3-го покоління та фторхінолони. Окрім антибактеріального лікування обов'язковим є використання як дезінтоксикаційної, так і протизапальної терапії. Додавання до схеми терапії аміноглікозидів, незахищених або захищених пеніцилінів виходить за межі стандартної практики, оскільки цефалоспорины 3-го покоління та фторхінолони сприяють повному вилікуванню в 90% випадків. Слід зазначити, що цефалоспорины 3-го покоління частіше призначаються для лікування гострого пієлонефриту в дітей та жінок. Чоловіки, як окрема група пацієнтів, зазвичай отримують терапію фторхінолонами.

При лікуванні гострого пієлонефриту не використовуються уроантисептики – ані як монотерапія, ані в комбінації з антибактеріальними препаратами, оскільки ці лікарські засоби не підсилюють ефект антибіотиків, при цьому не вдається досягти достатнього бактерицидного ефекту у сечовивідних шляхах і в паренхімі нирок для завершення запального процесу. У схемах лікування пієлонефриту можливе використання уроантисептиків із профілактичною метою після досягнення нормалізації показників аналізу сечі для запобігання рецидиву процесу та отримання стійкого терапевтичного ефекту.

Доповідач детально розглянув профілактичні заходи, які необхідні у тих пацієнтів, у яких виникають три повторні епізоди ІСШ на рік або ж два епізоди протягом 6 міс. Обов'язковим є визначення носійства інфекції, що переважно передається статевим шляхом (ІПСШ), а також виявлення вторинного характеру захворювання. Основними лікарськими засобами для проведення профілактики є:

- ніфуратель;
- триметоприм/сульфаметоксазол;
- фітотерапія.

Як доповнення до основного лікування рекомендовано використовувати препарати журавлини із вмістом проантоцианідинів 36 мг, що підсилюють ефективність антибіотиків та дозволяють досягти протирецидивного ефекту за рахунок руйнування бактеріальних біоплівочок. Проантоцианідини не дозволяють *Escherichia coli* як найбільш частому збуднику запальних захворювань

сечовивідних шляхів утворювати стійкі колонії шляхом адгезивної дії.

Особливості лікування циститу

Враховуючи великий практичний досвід, професор Д.Д. Іванов рекомендував використовувати уроантисептики для лікування циститу, проте зазначив, що більшість препаратів, що перераховані в європейських рекомендаціях, або є недоступними на ринку України, або ж відносяться до тієї групи лікарських засобів, токсичний ефект від яких перевищує терапевтичну дію.

При виборі стратегії лікування циститу рекомендовано використовувати препарати нітрофуранового ряду (ніфуратель). Вони не викликають резистентності завдяки механізму їх дії – незворотному пригніченню синтезу білка на рівні рибосом (GIDEON Guide to antimicrobial agents, 2015). Терапевтичний ефект досягається за рахунок бактерицидної ефективності по відношенню до основних уропатогенів (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus saprophyticus*). Препарат впливає на грамнегативні, грамнегативні мікроорганізми та гриби роду *Candida*, тому його можна використовувати при лікуванні циститу після вульвовагініту.

Як зауважив доповідач, якщо після лікування ніфурателем виникає повторний епізод циститу, слід провести додаткові обстеження на предмет наявності ІПСШ, визначити рівень естрогенної насиченості, дослідити анатомічне розташування сечового міхура, оскільки після лікування препаратами нітрофуранового ряду рецидив, як правило, не виникає, а натомість має місце реінфекція.

Варто звернути увагу на те, що рекомендації стосовно терапії циститу у чоловіків відрізняються від аналогічних у дітей та жінок. Так, для лікування чоловіків не використовуються нітрофуранові препарати, а також фосфоміцин. При цьому слід керуватися двома правилами: тривалість лікування має бути не менше 7 днів (стандартно – до 14 днів) та препаратами вибору є фторхінолоновий ряд. Вибір лікарського засобу слід проводити з урахуванням результатів додаткових тестів. Якщо етіологічним фактором є ІПСШ, рекомендовано використовувати левофлоксацин або ципрофлоксацин, оскільки інші фторхінолони є менш активними й мають переважно бактериостатичну, а не бактерицидну дію.

Беззаперечною перевагою застосування цефалоспоринов 3-го покоління є відсутність розвитку резистентності за рахунок високої концентрації препаратів даної групи, що значно перевищує необхідну для припинення життєдіяльності мікроорганізмів дозу.

З огляду на сучасну проблему розвитку резистентності мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів виникає необхідність у постійному пошуку альтернативних препаратів. Серед незліченної кількості уроантисептиків заслуговує на увагу комбінований засіб на основі уросептика метилтіонінію хлориду та рослинних екстрактів з антисептичним репаративним ефектом – Пембіна-Блю.

Дослідження, проведені у Центрі фотомедицини Велмана при Массачусетському шпиталі (США), показали, що гідрофільність метилтіонінію хлориду, його низька молекулярна маса й позитивний заряд молекули дозволяють їй проникати через порин-протеїнові канали зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій (Soukos S.N. et al., 2006). Тобто метилтіонінію хлорид у складі Пембіна-Блю, як і решта барвників, проникає у глибокі шари перехідного епітелію сечового міхура, руйнує бактеріальні плівки та сприяє повній елімінації збудника.

Доповідач також навів результати досліджень оцінки профілактичної ефективності сечового антисептика метилтіонінію хлориду: у статистично значущій кількості пацієнтів не спостерігалось рецидиву ІСШ ($p < 0,0001$) наприкінці профілактичного прийому метилтіонінію хлориду протягом 3 та 6 міс (Geller M. et al., 2008) (рисунок).

Комбінований засіб Пембіна-Блю швидко зменшує основні симптоми циститу й знижує ризик рецидиву захворювання. Його рекомендовано використовувати по 1 капсулі 2 рази на день для лікування як гострого, так і рецидивуючого циститу, при стентуванні або тривалій

катетеризації сечового міхура (Інструкція для медичного застосування Пембіна-Блю). Крім того, як лікарський засіб метилтіонінію хлорид застосовується також при лікуванні метгемоглобінемії, при отруєнні ціанідом, а також навіть у хворих із коронавірусною інфекцією.

Як зазначив професор Д.Д. Іванов, надзвичайно серйозною проблемою на сьогодні є антибіотикорезистентність, зумовлена використанням коротких курсів антибактеріальних препаратів для лікування ІСШ, що підтверджено метааналізами в базі даних Кокранівської бібліотеки. Розвиток антибіотикорезистентності за таких умов спричиняє збільшення кількості рецидивів ІСШ.

Незважаючи на зручність застосування одноразових коротких курсів фторхінолонів, вони не приводять до повної елімінації збудника, тому станом на сьогодні дана схема лікування не має практичного значення.

Висновки

- Отже, застосування антибактеріальних препаратів при безконтрольному лікуванні ІСШ не завжди є виправданим і може призводити до розвитку антибіотикорезистентності у пацієнтів.
- При лікуванні циститу використовують препарати нітрофуранового ряду, а задля профілактики рецидивів захворювання – комбінований засіб на основі уросептика метилтіонінію хлориду та рослинних екстрактів з антисептичним репаративним ефектом (Пембіна-Блю).
- При терапії пієлонефриту в дітей і жінок слід віддавати перевагу препаратам цефалоспоринового ряду 3-го покоління.
- Для лікування циститу та пієлонефриту у чоловіків рекомендовано призначати препарати фторхінолонового ряду й не використовувати уроантисептики.

Підготувала Вероніка Яремчук



Рис. Оцінка ефективності метенаміну та метилтіонінію хлориду у профілактиці рецидивів циститу (Geller M. et al., 2008)

Пембіна-Блю

Комбінований засіб на основі уросептика метилтіонінію хлориду і рослинних екстрактів

• ІННОВАТИВНИЙ УРОСЕПТИК НА ОСНОВІ МЕТИЛТІОНІНІЮ ХЛОРИДУ

• КОНТРОЛЬ ОСНОВНИХ СИМПТОМІВ ЦИСТИТУ печіння, болю під час сечовипускання

• ЗАПОБІГАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ РЕЦИДИВІВ

Виробник: Полісано Фармасьютикалс С.А., шосе Алба Юлія, № 156, 550052 Сібіу, Румунія, тел.: +40 269-259-993, факс: +40 269-259-992 / Polissano Pharmaceuticals S.A., Alba Iulia Highway, No. 156, 550052 Sibiu, Romania, www.polissanopharmaceuticals.ro.
Імпорт: ТОВ «КРЕО ФАРМ ПРОМОУШІН», Україна, м. Київ, вул. Ярославів Вал, 13/2-5, 01054, тел.: +380 (044) 501-02-01.
Cleo Pharm Promotion LLC 01054, Україна, м. Київ, вул. Ярославів Вал, 13/2-5, 01054, тел.: +380 (044) 501-02-01.
Не є лікарським засобом.
Цей носій інформації призначено тільки фахівцям охорони здоров'я. Детальна інформація про характеристики, властивості і можливі ефекти компонентів дитячої добавки Пембіна-Блю призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників і міститься у листку-вкладці та переліку інформаційних послань.



Для покращення еректильної функції

Перший Аванafil в Україні!*



Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, а також для поширення в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.
Реєстраційне посвідчення МОЗ України №UA/17653/01/01 №UA/17653/01/02 від 13.09.2019.
Мається на увазі перший генеричний лікарський засіб з аванафілом від українського виробника.



КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Современный подход к лечению эректильной дисфункции

Эректильная дисфункция (ЭД) является одной из наиболее распространенных патологий современной сексопатологии и имеет не только медицинское, но и социальное значение, влияя на качество жизни активных и трудоспособных мужчин. Относительно ЭД принято использовать именно термин «дисфункция» как понятие, которое методологически наиболее точно отражает состояние и изменения сексуальной функции у мужчин (Ворник Б.М., 2014).

В последнее время проблему ЭД рассматривают как эпидемию XXI века (Braun M. et al., 2000; Kernich C.A., 2006; Горпинченко И.И., 2012). Поэтому на конгрессе Ассоциации урологов Украины, который проходил 10-11 сентября, **заведующий кафедрой урологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», член диссертационного совета при ГУ «Институт урологии НАМН Украины», заслуженный деятель науки и техники Украины, доктор медицинских наук, профессор Виктор Петрович Стусь** в докладе «Современный подход к лечению эректильной дисфункции» представил последние данные относительно терапии этого заболевания.

Он отметил, что половое здоровье как базисная потребность и непереносимое условие человеческого существования не может быть отделено от других аспектов жизни. Поэтому проблемы, связанные с половой активностью, в частности сексуальная дисфункция, требуют современных подходов и решения. Наиболее частым и распространенным видом сексуальной дисфункции является ЭД у мужчин.

Эректильная дисфункция — это неспособность достичь или поддержать эрекцию, необходимую для успешного полового акта.

К основным факторам риска развития ЭД относятся следующие:

- системные заболевания (артериальная гипертензия, атеросклероз, сахарный диабет, почечная и печеночная недостаточность);
- неврологические заболевания (болезнь Альцгеймера, множественный склероз);
- патология полового члена (болезнь Пейрони);
- психические заболевания (депрессия);
- эндокринные заболевания (гипертиреоз, гипотиреоз, гипогонадизм, гиперпролактинемия);
- офтальмологические заболевания (открытоугольная глаукома);
- применение лекарственных препаратов (антигипертензивные, β -адреноблокаторы, гормоны, антидепрессанты и др.);
- вредные привычки (злоупотребление алкоголем);
- образ жизни (гиподинамия).

На сегодняшний день специалисты выделяют сахарный диабет, курение, артериальную гипертензию, дислипидемию как основные факторы оксидативного стресса, что ведет к повреждению клеток эндотелия и может привести к вазоконстрикции, атеросклерозу, тромбозу и в т.ч. к ЭД. Поэтому ЭД является предвестником развития сердечно-сосудистых заболеваний в будущем. Согласно патогенезу развития ЭД, выделяют следующие причины заболевания:

- психогенные — до 22%;
- сосудистые (артериальные и венозные) — до 43%;
- нейрогенные — до 13%;
- гормональные — до 8%;
- ятрогенные (лекарственные) — до 17%;
- органические (травма кавернозных тел, заболевания простаты, яичек) — 8%;
- сочетанные — 34%.

ЭД можно классифицировать как:

- органическую — вследствие сосудистых, нейрогенных, гормональных или кавернозных нарушений или поражений;
- психогенную — вследствие центрального угнетения механизмов эрекции без физических поражений;
- смешанную органическую/психогенную — вследствие комбинации органических и психогенных факторов.

Профессор В.П. Стусь отметил, что к сосудистым (артериальным) факторам ЭД относят: атеросклероз, курение, артериальную гипертензию, дислипидемию, сахарный диабет, метаболический синдром, гиподинамию.

Венозные факторы ЭД у молодых (20-45 лет) мужчин включают следующие патологии:

- врожденные нарушения венозного оттока (эктопия вен, в т.ч. двустороннее варикоцеле);
- органические нарушения гладкомышечных клеток кавернозных тел;
- нарушения белочной оболочки;
- патологические шунты.

К эндокринным факторам относят возрастной андрогенный дефицит — мужской климакс (в норме снижение уровня тестостерона составляет 1% в год, при гиподинамии — 2,2%), гипогонадизм у спортсменов после курса анаболических, гормональный дисбаланс при попадании ксеноэстрогенов. Среди лекарственных препаратов, которые могут вызвать

ЭД, выделяют следующие: финастерид и дутастерид, α - и β -адреноблокаторы, эналаприл, тиазидные диуретики, фибраты и статины, стероиды, H_2 -блокаторы, психотропные препараты из групп транквилизаторов и антидепрессантов, клофибрат, антиандрогены, наркотические и галлюциногенные препараты (NIH Consensus Development Panel on Impotence, 1993; Benet A.E. et al., 1995).

Докладчик выделил следующие методы лечения ЭД:

- здоровый образ жизни;
- физическая активность;
- снижение уровня стресса и позитивное мировоззрение;
- регулярное, рациональное и полноценное питание;
- прием витаминов, адаптогенов, афродизиаков, аминокислотных и минеральных комплексов;
- медикаментозная терапия в виде приема препаратов, влияющих на микроциркуляцию и сосудистый тонус половых органов (ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа [ФДЭ-5]);
- инъекционная терапия (простагландины, папаверин, фентоламин);
- нелекарственное воздействие (локальное отрицательное давление [ЛОД-терапия], специальные кольца, психотерапия);
- хирургическое лечение.

Идеальная лекарственная терапия ЭД должна включать такие характеристики, как простота, неинвазивность, безболезненность, высокая эффективность, малая выраженность побочных эффектов. Пероральную терапию ингибиторами ФДЭ-5 сегодня следует рассматривать как терапию первой линии у пациентов с ЭД (Hanash K.A., 1997).

Согласно рекомендациям Американской ассоциации урологии (AUA, 2007) и Европейской ассоциации урологии (EAU, 2009), лечение ЭД включает следующие позиции.

Первая линия терапии:

- ингибиторы ФДЭ-5: силденафил, тадалафил, варденафил;
- апоморфин (эффективность, по данным исследований, составляет 28,5-55%; одобрен в ряде стран, в США не применяется);
- другие пероральные препараты с недоказанной эффективностью и безопасностью, такие как йохимбин и тразодон, делеквамин, L-аргинин, женьшень, лимандрост, фентоламин, не нашли применения в клинической практике;
- препараты местного применения: 2% нитроглицерин, 15-20% гель папаверина;
- вакуум-терапия (в случае противопоказаний к фармакотерапии).

Вторая линия терапии назначается в случае неэффективности препаратов первой линии:

- препараты для интракавернозного или чрезуретрального введения: алпростадил, папаверин.

Третья линия терапии применяется при тяжелой ЭД, когда неэффективны препараты первой и второй линии:

- фаллопротезирование.

Было отмечено, что в настоящее время, независимо от этиологии, у большинства пациентов ЭД может быть успешно вылечена с помощью пероральных ингибиторов ФДЭ-5, и выбор их должен основываться на конкретных соображениях и предпочтениях пациента. Дальнейшее усовершенствование фармацевтических технологий производства дало возможность выделить более селективные молекулы, нежели представители первого поколения ингибиторов ФДЭ-5, которые в настоящее время активно внедряются в протоколы лечения и являются основой пероральной терапии ЭД. Это такие препараты, как варденафил, тадалафил, уденафил и аванафил (Evans J.D. et al. A comparison of the available phosphodiesterase-5 inhibitors in the treatment of erectile dysfunction: a focus on avanafil, 2015).

Среди этих препаратов следует выделить аванафил, который был разработан компанией VIVUS Inc. (Mountain View, CA, США) для использования в лечении ЭД. Во II и III фазах клинических испытаний он показал хорошую эффективность и переносимость, благоприятные фармакодинамические и фармакокинетические профили. Данный препарат одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США и Европейским агентством по лекарственным средствам для лечения ЭД и представляет собой безопасную и эффективную альтернативу своим предшественникам (Kedia G.T. et al. Avanafil for the treatment of erectile dysfunction, 2016). Единственным коммерческим препаратом аванафила, официально зарегистрированным



В.П. Стусь

и доступным для заказа и покупки в аптеках Украины, является **Аваналав** производства АТ «Киевский витаминный завод».

Препарат **Аваналав** содержит действующее вещество аванафил, который является единственным селективным ингибитором изофермента ФДЭ-5 с более низкой частотой побочных эффектов по сравнению с другими препаратами данной группы и развивает эффективность в течение приблизительно 15 мин после приема внутрь (Goldstein B.C. et al., 2010).

Согласно проведенному анализу научных источников в базе данных PUBMED, по результатам клинических испытаний, химических, фармакологических и фармакодинамических характеристик уровней безопасности, а также эффективности аванафила его фармакологический профиль характеризуется минимальным уровнем побочных эффектов среди других ингибиторов ФДЭ-5 (Avanafil for erectile dysfunction, Aust Prescr, 2019). Аванафил при приеме с нитроглицерином вызывал наименьшие изменения систолического давления и частоты сердечных сокращений, а также наблюдалось значительно меньшее количество пациентов с клинически значимой гипотензией, чем при приеме силденафила (Kaufman J. et al. Safety and efficacy of avanafil, a new PDE5 inhibitor for treating erectile dysfunction, 2006).

Успешный половой акт через 15 мин после приема аванафила отмечали 66-72% участников в сравнении с 29% группы плацебо ($p < 0,001$) (Goldstein B.C. et al., 2010).

Согласно данным метаанализа, в общей популяции пациентов с ЭД, больных сахарным диабетом, осложненным ЭД, а также лиц с ЭД, развившейся после радикальной простатэктомии, прием аванафила продемонстрировал статистически значимое улучшение эректильной функции и исходов лечения наряду с хорошим профилем комплаенса и низким уровнем побочных эффектов (Egui-Rojo M.A., 2014).

Результаты систематического обзора литературы и метаанализ оценки эффективности/безопасности аванафила для лечения ЭД, по данным опубликованных в MEDLINE, EMBASE и Кокрановском регистре исследований (четыре рандомизированных контролируемых исследования, $n=1381$), свидетельствуют, что препарат в дозе 100 мг был достоверно эффективнее плацебо (в среднем в 3 раза), а дозы 100 или 200 мг хорошо переносятся пациентами (Cui Y.S. et al., 2014).

Препарат **Аваналав** характеризуется быстрой (T_{max} от 30 до 45 мин) абсорбцией, с конечным периодом полувыведения в течение 5 ч после перорального введения, что не требует коррекции дозы в зависимости от почечной функции, функции печени, возраста и пола (Kyle J.A. Avanafil for erectile dysfunction, 2013). Примерно 2/3 попыток проведения полового акта, предпринятых в интервалах до 15 мин или более чем через 6 ч после приема препарата, были успешными. При этом в случае продолжительного лечения сроком >52 нед лишь около 2% пациентов прекратили прием препарата из-за нежелательных явлений (Sanford M., 2013).

В Украине препарат **Аваналав** активно внедряется в практику терапии ЭД с возможной перспективой использования данного ингибитора ФДЭ-5 в качестве препарата второй линии при некоторых урологических заболеваниях (доброкачественная гиперплазия предстательной железы, синдром хронической тазовой боли). Большой упор при этом делается на его эффективность и высокий профиль безопасности как препарата 2-го поколения ингибиторов ФДЭ-5.

В заключение профессор В.П. Стусь отметил, что необходимо больше внимания уделять как диагностике, так и лечению ЭД, поскольку современная концепция терапии включает препараты с высоким профилем безопасности, способные обеспечить комплексное лечение данной патологии. Основываясь на вышеуказанных преимуществах аванафила, а именно более быстрое начало развития эффекта и более высокой специфичности по сравнению с другими препаратами, можно рекомендовать Аваналав как разумную альтернативу уже присутствующим на рынке Украины представителям группы ингибиторов ФДЭ-5 для лечения ЭД.

Подготовила Екатерина Пашинская



Антибіотикотерапія хронічного простатиту у світлі доказової медицини

У статті розглянуто причини виникнення, особливості діагностики та лікування хронічного простатиту, а також правила раціональної антибіотикотерапії запальних захворювань чоловічих статевих органів.

Ключові слова: антибіотикотерапія, хронічний простатит, левофлоксацин, азитроміцин.



На конгресі Асоціації урологів України, який відбувся 10-11 вересня, доповідь «**Антибіотикотерапія запальних захворювань чоловічих статевих органів у світлі доказової медицини**» представив головний науковий співробітник відділу сексопатології та андрології ДУ «Інститут урології НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор **Юрій Миколайович Гурженко**. Зокрема, він зупинився на особливостях лікування хронічного простатиту з точки зору доказової медицини.

Доповідач зауважив, що у чоловіків існує чимало андрологічних проблем, як-от: патологія лібідо, ерекції, оргазму, передчасна еякуляція, безпліддя; водночас особливої уваги потребують запальні захворювання статевих органів. До факторів, що спричиняють підвищення їхньої частоти, відносяться ранній початок статевого життя, лібералізація статевих відносин, недостатня поінформованість стосовно правил контрацепції, недотримання правил безпечного сексу та міграція населення.

Серед запальних захворювань сечостатевої системи одне з важливих місць посідає хронічний простатит (ХП), який представляє собою цілий спектр різноманітних патологічних станів передміхурової залози та нижніх сечових шляхів, що мають схожі клінічні прояви.

Згідно з європейськими даними, поширеність ХП становить 5-8% (Moon T.D. et al., 1994), проте в Україні цей показник, імовірно, набагато вищий. ХП може бути зумовлений неінфекційними факторами, такими як запальні захворювання органів малого тазу, гормональні відхилення або застій секрету передміхурової залози через тривале утримання, нереалізоване збудження або перерваний статевий акт.

Основний шлях інфікування при ХП, зумовленому інфекційними чинниками, — висхідний. Найбільш частими збудниками ХП є кишкова паличка (65%), кандиди (11%), клебсієла (10%), псевдомонас (6%), золотистий стафілокок (2%) та інші мікроорганізми. Однак на сьогодні дуже рідко ХП буває викликаний лише одним збудником, частіше все ж таки він спричинений змішаною урогенітальною флорою, яка може призводити до наступних наслідків:

- багатовогнищеве ураження сечостатевих органів;
- первинна хронізація;
- рецидивний характер захворювання;
- наявність атипичних або безсимптомних форм;
- збільшення тяжкості ускладнень;
- порушення сперматогенезу;
- виникнення новоутворень репродуктивних органів.

Клінічно ХП може проявлятися больовим синдромом, порушенням сечовипускання (дисурія, почастішання сечовипускання, послаблення або переривання струменя сечі, ніктурія, виділення з уретри, утруднення при сечовипусканні) та/або сексуальною дисфункцією, а саме прискореною еякуляцією та зниженням статевого потягу.

Рекомендації з діагностики бактеріального простатиту Європейської асоціації урологів (ЕАУ), 2019.

- Пальцеве ректальне дослідження (рівень доказовості, ступінь рекомендацій 4А).
- При симптомах гострого простатиту — посів середньої порції сечі на стерильність (3А).
- Пацієнтам із хронічним бактеріальним простатитом проводиться 4-сканна проба Meares і Stamey (2b B).
- Хворим на хронічний бактеріальний простатит рекомендується мікробіологічне

дослідження на атипичні збудники, включаючи *Chlamydia trachomatis* чи *Mycoplasma spp.* (2b B).

- Трансректальне ультразвукове дослідження показано лише для виключення абсцесу, кальцифікатів і розширення сім'яних міхурців (3В).
 - Аналіз еякуляту й визначення простатоспецифічного антигена не рекомендовано (3В).
- Мета лікування ХП — клінічне та мікробіологічне одужання, швидке зникнення клінічних симптомів, профілактика рецидивів, профілактика й лікування ускладнень, поліпшення якості життя хворих. Терапія ХП має бути етіотропною та патогенетичною. Також не можна забувати про плацебо-ефект (30% полегшення симптоматики) — просте спостереження за такими пацієнтами, іноді навіть без призначення лікування, дає можливість значно поліпшити їхній стан.

Неадекватна терапія ХП може спричинити:

- зростання кількості мікроорганізмів в асоціаціях збудників;
- виразний дисбіоз слизових оболонок;
- підвищення частоти вірусного інфікування;
- зростання частоти генітального кандидозу;
- поліхіміорезистентність збудників;
- ураження печінки, органів шлунково-кишкового тракту;
- психотравматизацію;
- невиправдані фінансові витрати.

Лікарські засоби для терапії ХП, згідно з рекомендаціями ЕАУ 2019 р., включають лише антибіотики. Проте, враховуючи індивідуальні потреби кожного пацієнта, призначаються також α -адреноблокатори, інгібітори 5 α -редуктази, антимікотиками, протипротозойні, антигістамінні препарати, міорелаксанти, спазмолітики, нестероїдні протизапальні препарати, вітаміни та мікроелементи тощо.

Антибактеріальна терапія показана лише при ХП I, II, IIIA груп, але за наявності клінічних, бактеріологічних та імунологічних ознак інфікування. Таке лікування має тривати не менше трьох життєвих циклів мікроорганізму. При цьому препарати для його проведення повинні мати високий ступінь проникнення всередину клітин (тетрацикліни, макроліди, фторхінолони).

Тетрацикліни, доксицикліну гідрохлорид або малеат мають широкий спектр антибактеріальної дії, проте при їх застосуванні виникають часті ускладнення й побічні ефекти: дисбактеріоз, кандидоз, лікарські ураження стравоходу, шлунка та печінки. До того ж ці препарати здійснюють найбільш виражений вплив на сперматогенез.

Макроліди також відрізняються широким спектром антибактеріальної дії, не впливають на продукцію та якість сперматозоїдів, мають високу біодоступність та оптимальну фармакокінетику — створюють в осередках запалення концентрацію, що в десятки разів перевищує плазмову.

Макролідний антибіотик групи азалідів азитроміцин був синтезований із молекули еритроміцину А шляхом введення метильованого азоту у лактонне кільце. Завдяки зміні структури молекула азитроміцину набула кращих характеристик:

- збереження стабільності в кислому середовищі шлунка;
- розширення антимікробного спектра;
- внутрішньоклітинний тропізм;
- тривалий період напіввиведення;
- зменшення кількості побічних явищ;
- можливі короткі курси лікування і прийом разової дози;
- особливі показання — профілактика інфекцій у хворих на ВІЛ-інфекцію, муковісцидоз.

Після розподілу в тканини значна частина азитроміцину поглинається фагоцитами

і транспортується до вогнища інфекції. У вогнищі запалення препарат вивільняється у відповідь на присутність бактерій (концентрація азитроміцину в осередках інфекції є на 24-34% вищою, ніж у здорових тканинах). Азитроміцин легко проникає крізь мембрану клітин, будучи слабкою основою, і накопичується внутрішньоклітинно, переважно в лізомах. Препарат має бактеріостатичну дію: зв'язуючись із 50 S-субодиницею бактеріальної рибосоми, він пригнічує біосинтез білків чутливих патогенів.

Рекомендована доза азитроміцину при неускладнених запальних захворюваннях — 3 таблетки 500 мг 1 раз на добу, повторно через 1 тиж. При хронічних, ускладнених інфекціях добова доза є аналогічною, а курс лікування може включати до 3-4 прийомів. Альтернативна схема лікування передбачає прийом 1,0 г на добу, потім 0,5 г протягом 6 днів.

Дослідження біоеквівалентності генерика азитроміцину Зиоміцину показали його відповідність оригінальному препарату, тому його призначення при ХП є ефективним і безпечним варіантом лікування.

Фторхінолони, такі як ципрофлоксацин і левофлоксацин, вважаються препаратами вибору через їхні сприятливі фармакокінетичні властивості та зазвичай хороший профіль безпеки й антибактеріальну активність проти грамнегативних патогенів, включаючи *Pseudomonas aeruginosa*. Крім того, левофлоксацин є активним проти грампозитивних і атипичних мікроорганізмів, таких як *Chlamydia trachomatis* і генітальних мікоплазм.

Левофлоксацин містить у своїй структурі 4-метил-піперазинільну групу, яка відповідає за посилення всмоктування при прийомі всередину, підвищення активності проти деяких грамнегативних мікроорганізмів, збільшення періоду напіввиведення. Він інгібує ДНК-гіразу та топоізомеразу, завдяки чому блокується реплікація та синтез білка, що веде до порушення процесів ділення клітин, глибоких структурних змін у клітинній мембрані, цитоплазмі та нуклеотиді. У результаті цього відбувається загибель клітини й реалізується бактерицидний ефект.

В андрології препарат левофлоксацину Тайгерон показаний при інфекціях сечовивідних шляхів — циститі, пієлонефриті, простатиті, уретриті, гострій та хронічній гонорей, гострому і рецидивному хламідіозі, мікоплазмозі, для профілактики інфекцій сечовивідних шляхів до та після трансуретральних хірургічних операцій.

Тайгерон є високоефективним і безпечним препаратом при лікуванні ХП (ефективність 87,3-92,4% за різними показниками доведена у 8 клінічних дослідженнях), який має широкий спектр антимікробної дії, відмінну проникність у тканини передміхурової залози, еквівалентність фармакокінетики та високу біодоступність (99-100%). Тайгерон приймається 1 раз на добу, що покращує комплаєнс.

Вибір раціональної антибіотикотерапії при лікуванні ХП забезпечує швидке зменшення проявів захворювання та покращення якості життя пацієнтів. Натеper препаратами вибору для терапії ХП вважаються азитроміцин (Зіоміцин) та левофлоксацин (Тайгерон), що мають високий профіль безпеки з доведеною ефективністю.

Підготувала **Анастасія Романова**



ТАЙГЕРОН®

(левофлоксацин)

таблетки 500 мг, 750 мг

Тайгерон — сильний як тигр!

Виробник: «Кусум Хелтхер Прі. Лтд»
тел.: 0(44) 495-82-88
www.kusum.ua

Офіційний дистрибутор:
ТОВ «Гладфарм ЛТД»
тел.: 0(44) 495-82-88
www.kusum.ua

ТАЙГЕРОН Р.П. МОЗ України № UA/9539/02/01, № UA/9539/02/02. Складає 1 таблетка містить левофлоксацину гемідрат у перерахуванні на левофлоксацин 500 мг або 750 мг. Допоміжні речовини: повідон K29/32, целюлоза мікрокристалічна, крошечковий, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, покриття Опраду 03B84681 рожевий: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), поліметилметакрилат, заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172). **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони. Код АТС J01M A12. **Показання для застосування.** Гострі синусити, загострення хронічних бронхітів, пневмонії, ускладнені та неускладнені інфекції сечовивідного тракту (у тому числі пієлонефрити), хронічний бактеріальний простатит, інфекції шкіри і м'яких тканин. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до левофлоксацину або інших хінолонів. Епілепсія, побічні реакції з боку сухожил'я після попереднього застосування хінолонів. **Побічні ефекти.** З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, сонливість, парестезія, тремор. З боку органів слуху та рівноваги: вертіго, шум у вухах. З боку серцево-судинної системи: тахікардія, відчуття серцебиття. З боку дихальної системи: задишка (диспное), бронхоспазм. З боку травного тракту: відсутність апетиту, діарея, нудота, блювання, біль у животі, диспепсія, розлад травлення, здуття живота, запор. **Гепатобіліярні розлади:** підвищення показників печінкових ензимів (АЛТ/АСТ, лужна фосфатаза, ГГТ), підвищення білірубину. З боку шкіри та підшкірних тканин: висипання, свербіж, кропив'янка. З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: артралгія, міалгія. З боку нирок та сечовивідної системи: підвищені показники креатиніну в сироватці крові. **Фармакологічні властивості.** Левофлоксацин — це синтетичний антибактеріальний засіб із групи фторхінолонів. При пероральному прийомі швидко та майже цілком всмоктується, при цьому пікова концентрація у плазмі крові досягається протягом 1 години. Абсолютна біодоступність становить приблизно 100%. Після перорального введення левофлоксацин виводиться з плазми крові відносно повільно (період напіввиведення становить 6-8 годин). Виведення відбувається зазвичай нирками (понад 85% введеної дози). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.** Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

*Comparison of Pathogen Eradication Rate and Safety of Anti-Bacterial Agents for Bronchitis: A Network Meta-Analysis/Jinghui Wang, Haiyang Xu, Daming Wang, and Mingxian Li/Journal of Cellular Biochemistry 118:3171-3183 (2017)

Потужний та швидкий антибактеріальний ефект

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 місцевопоширеної та/або метастатичної нирково-клітинної карциноми (НКК)¹.

Про лікарський засіб Вотрієнт™. **Склад:** діюча речовина — пазопаніб; 1 таблетка містить 200 або 400 мг пазопанібу (у формі пазопанібу гідрохлориду). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби, інгібітори протеїнкінази. **Код АТС** — L01X E11. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату. **Особливості застосування:** можливі печінкові ефекти, гіпертензія, синдром задньої оберненої енцефалопатії/задньої оберненої лейкоенцефалопатії, інтерстиційне захворювання легень/пневмоніт, порушення функції серця/серцева недостатність, подовження інтервалу QT і torsades de pointes, артеріальний тромбоз, венозний тромбоемболіт, тромботична мікроангіопатія, геморагічні ускладнення, перфорації та фістули шлунково-кишкового тракту, погіршення загоєння ран, гіпотиреозидизм, протейнурія, пневмоторакс, інфекції з нейтропенією або без неї, ювенільна токсичність (у тварин), не можна призначати дітям до 2 років, слід запобігати вагітності. **Побічні ефекти.** **Дуже часто:** зниження апетиту (включаючи анорексію), дисгевзія (включаючи агевзію та гіпогевзію), головний біль, артеріальна гіпертензія, діарея, нудота, блювання, біль у животі, зміна кольору волосся, висипання; алопеція; синдром долонно-підшовної еритродизестезії, протеїнурія, підвищена втомлюваність, підвищення рівнів аланінамінотрансферази й аспартатамінотрансферази. **Часто:** нейтропенія, тромбоцитопенія, лейкопенія; гіпотиреозидизм, гіпфосфатемія, безсоння, запаморочення, летаргія, парестезії, периферична сенсорна нейропатія, погіршення зору, венозні тромбоемболічні ускладнення (включаючи тромбоз глибоких вен, легеневий тромбоз), припливи, прилив крові до обличчя (почервоніння обличчя), дистонія, носові кровотечі, кровоохаркання, диспное, диспсія, стоматит, метеоризм, здуття живота, суїсть у роті, виразки ротової порожнини, порушення печінкової функції, гіпербілірубінемія, гепатотоксичність, гіполігментация і депігментация шкіри, еритема, свербіж, сухість шкіри, гіпергідроз, мialгія, м'язові спазми, артралгії, астения, запалення слизової оболонки, набряк (периферичний набряк, набряк очей, локалізований набряк і набряк обличчя), біль у грудях, зменшення маси тіла, підвищення рівнів креатиніну та білірубіну крові, зменшення кількості білих кров'яних клітин (включаючи зменшення рівня нейтрофілів і лейкоцитів), збільшення рівня ліпази крові, підвищення артеріального тиску крові, збільшення рівня тиреоїдних гормонів, збільшення рівня гамма-глутамілтрансферази, зменшення рівня магнію крові, аномальні печінкові проби. **Нечасто:** інфекції (з нейтропенією або без неї), інфекції ясен, інфекційний перитоніт, пухлинний біль, гіпомангемія, гіпестезії, ішемічний інсульт, транзиторні ішемічні атаки, церебральний інфаркт, сонливість, відшарування/розрив сітківки, знебарвлення вій, дисфункція серця (дисфункція лівого шлуночка, серцева недостатність, облітеруюча кардіоміопатія), брадикардія, інфаркт міокарда, ішемія міокарда, поліморфна шлункова тахікардія типу «пірует» (torsade de pointes), кровотечі, гіпертонічний криз, легенева емболія, легеневі кровотечі, пневмоторакс, ринорея, часті випорожнення, шлунково-кишкова кровотеча, ректальна кровотеча, анальна кровотеча, перфорація товстої кишки, кровотечі з ротової порожнини, фістула шлунково-кишкового тракту, блювання кров'ю, випорожнення з домішками крові, гемороїдальна кровотеча, перфорація клубової кишки, мелена, кровотеча зі стравоходу, панкреатит, ретроперитонеальна кровотеча, кровотеча з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, жовтяниця, медикаментозно індуковане ураження печінки, печінкова недостатність, реакції фоточутливості, експлозивні висипання, порушення з боку нігтів, висипання везикулярні, висипання папулезні, висипання еритематозні, висипання генералізовані, висипання макулярні, висипання сверблячі, свербіж генералізований, еритема долонь, біль у скелетно-м'язовій системі, кровотеча з сечових шляхів, меноратія, метроррагія, вагінальна кровотеча, озноб, ураження слизової оболонки, зменшення рівня тромбоцитів, збільшення рівня сечовини крові, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, підвищення рівня зліпаних крові; зменшення рівня глюкози крові; підвищення діастолічного тиску крові, аномальні тести щитоподібної залози, підвищення систолічного тиску крові, підвищення рівня печінкових ферментів, підвищення рівня трансаміназ. **Перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із повною інструкцією для медичного застосування препарату Вотрієнт™.**

Ця інформація призначена виключно для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Інформація підлягає розповсюдженню в місцях медичних чи фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших заходів чи прямих передачі медичним і фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невідзначеного кола осіб, заборонено.

Матеріал підготовлено відповідно до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур групи компаній «Новартис». Ресстраційне посвідчення № UA/12035/01/01; UA/12035/01/02. Затверджено: наказ МОЗ № 295 від 20.03.2017 зміни внесено №1626 від 17.07.2019

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 (suppl 3): 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 Guidelines for Kidney Cancer. V. 2. 2016 — Web Conference. <http://www.nccn.org>. 5. Інструкція з медичного застосування препарату Вотрієнт. 6. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardak J. et al. J Clin Oncol. 2010; 28(6): 1061-1068. 7. Sternberg C.N., Hawkins R.E., Wagstaff J. et al. Eur J Cancer. 2013; 49(6): 1287-1296. 8. Motzer R.J., Hutson T.E., McCann L. et al. N Engl J Med. 2014. May 1; 370(18): 1769-1770. 9. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D. et al. N Engl J Med. 2013 Aug 22; 369(8): 722-731. 10. www.votrient.com.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +38 (044) 389 39 33; drugs_safety.ukraine@novartis.com; www.sandoz.ua.

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

Вибір інгібітора тирозинкінази для ефективного й безпечного лікування нирково-клітинного раку

На сьогодні інгібітори тирозинкінази, сунітиніб і пазопаніб, є препаратами першої лінії для лікування метастатичних та поширених форм нирково-клітинного раку. Проте питання, який із цих двох препаратів є найбільш ефективним та безпечним для пацієнтів, залишається відкритим. У статті представлено результати трьох досліджень провідних країн світу, автори яких вивчали зазначену проблематику. Ключові слова: нирково-клітинний рак, інгібітор тирозинкінази, сунітиніб, пазопаніб.

Нирково-клітинний рак (НКТ) є найбільш поширеним онкологічним захворюванням нирок, яке зустрічається приблизно в 90% випадків, а світлоклітинний рак нирок становить близько 75-80% НКТ (Deveson K.S., 2011). На момент встановлення діагнозу понад 30% пацієнтів із НКТ вже мають метастази (Janzen N.K. et al., 2003). До початку XXI століття нирково-клітинний рак вважався резистентним до медикаментозного лікування онкологічним захворюванням, єдиним ефективним методом терапії якого вважалася радикальна нефрэктомія. Проте протягом останніх років відбулося впровадження в лікування нових, таргетних, лікарських засобів, дія яких спрямована на фізіологічні процеси та особливості, що унікально ушкоджені у злоякісних клітинах. Це змінило ставлення до ефективності медикаментозної терапії НКТ, й Управління із санітарного контролю за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) затвердило інгібітори тирозинкінази (ІТК), сунітиніб і пазопаніб, у якості препаратів першої лінії для лікування метастатичних форм НКТ (Escudier B. et al., 2012).

Так, результати рандомізованого клінічного дослідження (РКД) показали, що пазопаніб – потужний багатомішеневий ІТК – суттєво впливає на тривалість періоду виживання без прогресування захворювання (progression-free survival, PFS) та відповідь пухлини на терапію порівняно із плацебо у пацієнтів із метастатичними або поширеними формами НКТ (Sternberg C.N. et al., 2010). Сунітиніб, який також є ІТК, так само продемонстрував ефективність і безпеку у лікуванні метастатичних форм НКТ (Gore M.E., 2009). Обидва препарати показали відмінні результати у терапії цього онкологічного захворювання, проте, який із протипухлинних засобів має найкращий профіль безпеки для пацієнтів, досі залишається нез'ясованим.

Так, R.J. Motzer et al. (2013) повідомили, що пазопаніб і сунітиніб мали подібні результати виживаності без прогресування захворювання (progression-free survival, PFS) та загальної виживаності (overall survival, OS) пацієнтів, проте пазопаніб мав більш сприятливий профіль безпеки. Однак результати іншого РКД II фази не продемонстрували суттєвої різниці в загальній кількості побічних явищ між групами сунітинібу та пазопанібу (Powles T. et al., 2012), а висновки ще одного дослідження показали, що сунітиніб асоціюється із кращою OS, ніж пазопаніб (Lalani A.A. et al., 2017).

Для вирішення питання, який саме ІТК першої лінії для лікування метастатичних або поширених форм НКТ є найбільш ефективним та безпечним для пацієнтів, науковцями провідних країн світу було проведено декілька досліджень, дані яких представлені нижче.

Вчені з Китаю, Н. Deng et al. (2019), провели метааналіз з метою порівняти протипухлинну ефективність, загальну кількість побічних явищ та економічну вигідність пазопанібу й сунітинібу, щоб надати доказові рекомендації при виборі ІТК першої лінії для лікування пацієнтів із метастатичними або поширеними формами НКТ [1]. Для цього метааналізу автори відібрали 14 досліджень, у яких взяли участь 12 985 пацієнтів, у тому числі 3047 осіб у групі пазопанібу та 9938 – у групі сунітинібу. З них три дослідження були РКД, а інші – ретроспективними. Критерії включення були наступні: у пацієнтів діагностовано метастатичні або поширені форми НКТ (визначається як регіонарний метастаз лімфатичних вузлів, і/або пухлинний тромбоз ниркової вени, і/або пухлинний тромбоз нижньої порожнистої вени, і/або метастази надниркових залоз або інфільтрація пухлиною надниркової жирової клітковини, і/або жирової тканини ниркової пазухи, відсутність віддалених метастазів). У дослідженні порівнювали пазопаніб та сунітиніб; результатами дослідження були PFS, OS, коефіцієнт об'єктивної відповіді пухлини на терапію, рівень

контролю захворювання, частота побічних ефектів та економічна вигідність; мова дослідження – англійська; РКД або ретроспективні дослідження [1].

Результати метааналізу [1] показали, що обидва препарати виявились ефективними в лікуванні метастатичних або поширених форм НКТ, з еквівалентними PFS (відношення ризику HR=1,06, 95% довірчий інтервал CI 0,98-1,15, p=0,13), OS (HR=0,92, 95% CI 0,79-1,07, p=0,29), коефіцієнтом об'єктивної відповіді пухлини на терапію (коефіцієнт відносного ризику RR=1,03, 95% CI 0,93-1,13, p=0,58) та рівнем контролю захворювання (RR=1,03, 95% CI 0,94-1,22, p=0,54). Сунітиніб виявився більш економічно невигідним порівняно з пазопанібом (середньозважена різниця склала -1,50 тис. доларів США, 95% CI від -2,27 до -0,72, p=0,0002). Крім того, такі побічні ефекти, як виражена втома, тромбоцитопенія та нейтропенія частіше зустрічались у групі сунітинібу, проте пазопаніб мав більш високий токсичний вплив на печінку. В аналізі підгруп результати досліджень США повідомили про більш тривалу OS (HR=0,86, 95% CI 0,77-0,95, p=0,004) та вищий коефіцієнт об'єктивної відповіді (RR=1,24, 95% CI 1,03-1,51, p=0,03) для пазопанібу. Тобто автори дійшли висновку, що пазопаніб забезпечує еквівалентну протипухлинну ефективність, проте є більш економічно вигідним і викликає меншу кількість побічних явищ порівняно із сунітинібом у лікуванні метастатичних або поширених форм НКТ. Однак його слід обережно застосовувати у пацієнтів із порушеннями функції печінки.

R.J. Motzer et al. (2013) опублікували результати дослідження COMPARZ, в якому було оцінено ефективність та безпеку пазопанібу й сунітинібу як препаратів першої лінії терапії метастатичних форм НКТ. Пацієнти були рандомізовані (1:1) для отримання пазопанібу 800 мг 1 раз на день безперервно або сунітинібу 50 мг 1 раз на день протягом 6-тижневих циклів (4 тижні прийому препарату, 2 тижні перерви). Первинною кінцевою точкою дослідження був PFS; а вторинні кінцеві точки включали OS, коефіцієнт об'єктивної відповіді пухлини на терапію та безпечність препарату. Результати дослідження показали, що обидва ІТК є однаково ефективними в лікуванні НКТ, але існують суттєві відмінності у профілях безпеки та їх впливі на якість життя пацієнтів, з огляду на які автори дослідження віддали перевагу пазопанібу [2].

Автори наступного метааналізу провели піддослідження COMPARZ для порівняння ефективності та безпеки пазопанібу й сунітинібу в азіатській популяції [3]. Загалом до дослідження COMPARZ було залучено 209 китайських пацієнтів (пазопаніб [n=109] та сунітиніб [n=100]), з яких 155 (74%) були чоловіками, а середній вік становив 57 років (діапазон 18-79).

За результатами метааналізу [3], медіана PFS становила 13,9 міс для пазопанібу проти 14,3 міс для сунітинібу за оцінкою авторів дослідження, у той час як за оцінкою незалежного наглядового комітету дослідження COMPARZ – 8,3 міс в обох групах (HR=1,17 [дослідження], проти HR=0,99 [незалежний наглядовий комітет]). Коефіцієнт об'єктивної відповіді був значно вищим у групі пазопанібу проти групи сунітинібу (дослідження: 41% проти 23% [p=0,0052]; незалежний наглядовий комітет: 35% проти 20% [p=0,0203]). Як правило, пазопаніб добре переносився китайськими пацієнтами. Найбільш частими побічними ефектами у групі пазопанібу були діарея та зміна кольору волосся, тоді як у групі сунітинібу – тромбоцитопенія та нейтропенія. Автори дослідження дійшли висновку, що результати об'єднаного аналізу підтверджували схожі показники PFS та OS пазопанібу й сунітинібу у китайських пацієнтів порівняно із загальною популяцією в дослідженні COMPARZ.

C.N. Sternberg et al. (2019), автори наступного порівняльного дослідження COMPARZ, ставили за мету

охарактеризувати пацієнтів, які мали хорошу відповідь на терапію пазопанібом, й оцінити, чи дійсно досягла ця група пацієнтів кращих результатів у лікуванні метастатичних або поширених форм НКТ. Крім того, з огляду на нещодавні спроби поліпшити профіль безпеки сунітинібу за допомогою альтернативних режимів його дозування (Bracarda S. et al., 2015; Bjarnason G.A., et al., 2019) додатковою метою було оцінити вплив модифікації дози на результативність та безпеку в COMPARZ [4].

Пацієнти були рандомізовані у дві групи: ті, які приймали пазопаніб 800 мг/добу (n=557), та ті, яким було призначено сунітиніб 50 мг/добу із тривалістю терапії 4 тижні та 2 тижні перерви (n=553). Вторинні кінцеві точки включали час на повну/часткову відповідь; частку пацієнтів із повною/частковою відповіддю за ≥ 10 міс та PFS за ≥ 10 міс; ефективність терапії у пацієнтів із метастазами; та логістичний регресійний аналіз характеристик пацієнтів, пов'язаних із повною/частковою відповіддю за ≥ 10 міс. Медіана PFS, коефіцієнт об'єктивної відповіді та безпечність терапії оцінювались у пацієнтів, які потребували зменшення дози лікарського засобу або перерви лікування, що тривала ≥ 7 днів [4].

Результати дослідження показали [4], що медіана часу на появу відповіді на терапію була чисельно меншою для пацієнтів, які приймали пазопаніб, проти групи сунітинібу (11,9 проти 17,4 тижнів). Повна/часткова відповідь за ≥ 10 міс на терапію пазопанібом і сунітинібом складала 14 та 13%, а PFS ≥ 10 міс – 31 та 34% відповідно. Для пацієнтів, які не потребували або потребували зменшення дози через появу побічних явищ, медіана PFS, медіана загальної виживаності та коефіцієнт об'єктивної відповіді пухлини на терапію становили відповідно 7,3 проти 12,5 міс, 21,7 проти 36,8 міс та 22% проти 42% (p<0,0001) для пазопанібу і 5,5 проти 13,8 міс, 18,1 проти 38,0 міс та 16% проти 34% (p<0,0001) для сунітинібу. Тобто пацієнти, які потребували модифікації дозування внаслідок появи побічних явищ, продовжували терапію протягом більш тривалого періоду часу, що значно покращило значення PFS, OS та коефіцієнту об'єктивної відповіді пухлини на терапію. Проте ця група отримала вищу середню кумулятивну дозу, що, зрештою, асоціювалося з більш високою токсичністю препаратів.

У кожній групі, що мала модифікацію дози, окремі побічні явища (зокрема, гематологічні) частіше зустрічались у групі сунітинібу порівняно з пазопанібом, а підвищення рівня печінкових ферментів частіше відзначалося у групі пазопанібу. Отже, отримані результати підтверджують висновки проведених раніше досліджень щодо ефективності та безпечності пазопанібу й сунітинібу та, крім того, підкреслюють те, що модифікацію дози пазопанібу або сунітинібу можна безпечно впроваджувати для лікування пацієнтів, у яких розвиваються побічні явища терапії, оскільки це жодним чином не впливає на ефективність лікування, а поява побічних ефектів може використовуватись як маркер адекватного дозування для окремих пацієнтів.

Підсумовуючи результати наведених у статті досліджень, можна дійти висновку, що ІТК, пазопаніб та сунітиніб, є однаково ефективними препаратами в лікуванні метастатичних та поширених форм НКТ. Проте всі три дослідження продемонстрували, що терапія пазопанібом асоціюється з меншою кількістю побічних явищ, що є досить значущим для забезпечення більш високої якості життя пацієнтів.

Література

- Deng H., Huang Yu et al. Pazopanib has equivalent antitumor effectiveness and lower Total costs than Sunitinib for treating metastatic or advanced renal cell carcinoma: a metaanalysis. BMC Cancer. 2019; 19:489.
- Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D., Reeves J., Hawkins R., Guo J. et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2013; 369(8):722-31.
- Sheng X., Jin J. et al. Pazopanib versus sunitinib in Chinese patients with locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: pooled subgroup analysis from the randomized, COMPARZ studies. BMC Cancer. 2020; 20:219.
- Sternberg C.N., Motzer R.J. et al. COMPARZ Post Hoc Analysis: Characterizing Pazopanib Responders With Advanced Renal Cell Carcinoma. Clinical Genitourinary Cancer, Vol. 17, № 6, 425-35, 2019.

Підготувала **Марія Грицуля**

Ні - гіперактивному сечовому Міхуру!



соліфенацин
від українського виробника



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Гіперактивний сечовий міхур: сучасні стандарти діагностики та лікування

Останнім часом особливої актуальності набуває оцінка ролі функціонального компонента в розвитку порушень сечовипускання у жінок зі стресовим нетриманням сечі в поєднанні з імперативним, що є проявом гіперактивного сечового міхура. У багатьох жінок віком старше 65 років такі симптоми, як підвищення частоти сечовипускання, ноктурія, імперативні позиви до сечовипускання, утруднене випорожнення сечового міхура, спостерігаються доволі часто. Їх причинами зазвичай вважаються гіперактивність детрузора та зниження тону м'язів тазового дна [1-3]. Не становлячи безпосередньої загрози здоров'ю, синдром гіперактивного сечового міхура вкрай негативно впливає на психологічний стан і значно знижує якість життя сучасної жінки.

Ключові слова: нетримання сечі, гіперактивність детрузора, ноктурія, соліфенацин.

На конгресі Асоціації урологів України, що проходив 10-11 вересня, завідувач кафедри урології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор Віктор Петрович Стусь у своїй доповіді «Гіперактивний сечовий міхур: діагностика та лікування» представив найбільш сучасні дані щодо ведення пацієнтів із синдромом гіперактивного сечового міхура (ГСМ).

Як зазначив доповідач, протягом останніх декількох років нетримання сечі (НС) розглядається як захворювання, що потребує комплексного лікування. Частота НС на пострадянському просторі сягає до 30%, у жінок віком 45-52 років — до 60%. При цьому лише 5% пацієнток звертаються до лікаря (Аполіхіна І.А., 2006). Актуальність даної проблеми пов'язана з тим, що НС значно погіршує якість життя, оскільки зачіпає серйозні його аспекти:

- фізичний стан (обмеження фізичної активності);
- психологічний стан (депресія, зниження самооцінки, страх розвитку НС);
- соціальна активність (обмеження в міжособистісних взаємовідносинах), обмеження мобільності (через потребу у частому відвідуванні вбиральні);
- професійна діяльність (зниження працездатності);
- сексуальні відносини (використання спеціальної нижньої білизни та прокладок, уникнення сексуальних контактів).

Найбільш поширеною причиною виникнення симптому НС є ГСМ. Це синдром, що характеризується наявністю імперативних позивів з/без імперативного НС, зазвичай у поєднанні із почастішеним сечовипусканням і ноктурією, при доведеній відсутності інфекції або інших явних патологічних змін.

Виділяють такі причини нейрогенної детрузорної гіперактивності:

- ураження на рівні головного мозку: гостре порушення мозкового кровообігу, хвороба Паркінсона, розсіяний склероз, токсичні ураження;
- ураження на рівні спинного мозку: травма спинного мозку, розсіяний склероз, пухлини спинного мозку, спінальний інсульт.

Синдром ГСМ включає низку наступних скарг:

- імперативні позиви (скарги на раптові непереборні, важко стримувані позиви до сечовипускання);
- підвищення частоти сечовипускання (понад вісім сечовипускань на добу);
- ноктурія (сечовипускання в нічний час);
- ургентне НС (унаслідок імперативного позиву).

ГСМ є діагнозом виключення і встановлюється за відсутності будь-яких запальних, обмінних, гормональних або інших очевидних захворювань нижніх сечових шляхів, здатних викликати такі симптоми.

Діагностика синдрому ГСМ ґрунтується на наступному алгоритмі:

- опитування, анкетування пацієнтів з метою виявлення ознак стресового та імперативного НС, заповнення хворим щоденника сечовипускання протягом доби;
- гінекологічний огляд (анатомічне взаєморозташування сечостатевої системи, наявність пролапсу тазових органів, рухливість уретри);
- проведення «кашльової проби» (виявлення підтікання сечі при кашлі та тест елевачі шийки сечового міхура);
- консультація гінеколога (виключення гормонозалежних пухлин, інфекції статевих органів);
- визначення залишкової сечі (не більше 100 мл) і об'єму сечового міхура (не менше 300 мл);
- лабораторні дослідження (аналізи сечі та крові, біохімічний аналіз, бактеріурія, RW, коагулограма);
- інструментальні методи (комплексна уродинамічна діагностика, УЗД, цистоскопія, цистограма в положенні стоячи й лежачи);
- ЕКГ, ФЛГ.

Інші захворювання урогенітального тракту можуть також проявлятися синдромом ГСМ, тому необхідно проводити диференціальну діагностику з такими патологіями, як рак сечового міхура, камені сечового міхура, інфекції сечових шляхів, нейрогенний сечовий міхур.

Професор В.П. Стусь зазначив, що, за даними спеціальної літератури, ГСМ у жінок формується на принципово іншому фоні, ніж у чоловіків. На відміну від обструктивного впливу простати в останніх, на формування гіперактивності міхура у жінок впливають насамперед гормональний статус, стан м'язів тазового дна і органів малого таза. Зокрема, відомо, що нижні сечові шляхи є естрогенчутливими. Естрогени впливають на дозрівання клітин епітеліальних структур нижніх сечових шляхів, і їх низький рівень може спричиняти зниження диференціювання м'язових клітин міхура, що може викликати порушення їх скоротливості [4-5].

Саме тому лікування ГСМ слід проводити комплексно. На сучасному етапі існують наступні підходи до терапії цього захворювання:

- поведінкові методики: відвідування туалету через регламентовані проміжки часу і тренування сечового міхура;
- антимускаринові та спазмолітичні засоби (зниження скоротувальної активності сечового міхура, збільшення його функціональної ємності);
- хірургічні втручання, спрямовані на збільшення ємності сечового міхура;
- встановлення нейростимулятора.

При лікуванні ГСМ використовують загальний принцип: від менш інвазивної терапії до більш інвазивної. Спочатку застосовують поведінкову терапію — зміна способу життя, виключення факторів ризику (паління, ожиріння, надмірне вживання газованих напоїв і таких, що містять кофеїн), фізичні вправи для м'язів тазового дна (для зменшення мимовільного скорочення детрузора і запобігання НС). У разі неефективності цих методик переходять до фармакологічного лікування.

Оскільки стимуляція мускаринових рецепторів — причина детрузорної гіперактивності, основним медикаментозним лікуванням ГСМ є антихолінергічні лікарські засоби. М-холіноблокатори відносяться до препаратів першої лінії терапії ГСМ [6]. Вони є антагоністами мускаринових рецепторів, розташованих на гладких м'язових детрузора, які беруть участь у регуляції тону детрузора парасимпатичними нервовими волокнами.

Дослідження показують, що основна дія антихолінергічних препаратів проявляється під час фази накопичення сечі, коли відсутня активність парасимпатичних волокон, що пригнічує ургентні позиви і покращує накопичувальну здатність сечового міхура [7]. У даний час на практиці використовуються селективні М-холіноблокатори.

Сучасні антимускаринові препарати включають наступні позиції: оксibuтинін, соліфенацин, троспіум, пропіверин. Соліфенацин — це синтетичний препарат, що відноситься до блокаторів М-холінорецепторів і застосовується перорально. Попередні антимускаринові препарати, наприклад оксibuтинін, не є селективними й пов'язані з високим ризиком розвитку таких побічних реакцій, як порушення зору, закріп, сухість у роті та гастроезофагальний рефлюкс. Соліфенацин (комерційна назва **Hiricem**) — найбільш селективний представник цієї групи, який є препаратом першої лінії в лікуванні ГСМ із доведеною ефективністю; рівень ІА (Горовий В.І., 2016).

Сильними сторонами препарату Hiricem є такі:

- висока уроселективність (**Hiricem** — специфічний інгібітор мускаринових рецепторів саме підтипу М3);
- тривалий період напіввиведення — 45-68 год, рівномірна концентрація у плазмі досягається через 10 днів (1 блістер);
- зручне застосування для пацієнта (1 раз на добу);
- ефект не залежить від прийому їжі;



В.П. Стусь

- пропуск прийому таблетки незначно впливає на рівень концентрації препарату у плазмі (можливість гнучкого дозування);
- відмінна переносимість.

Hiricem — це сучасний ефективний препарат для лікування ГСМ, що має обмеження за показаннями, такими як глаукома, затримка сечі, тяжкі шлунково-кишкові захворювання, міастенія gravis. При цьому його ефективність підтверджена як у монотерапії, так і у складі комплексного лікування. Клінічне дослідження NEPTUN II дало можливість оцінити рівень безпеки та ефективності тривалої комбінованої терапії препаратами М-холінолітиків та α -адреноблокаторами у чоловіків із симптомами ураження нижніх сечових шляхів. Його результатами підтверджено, що застосування комбінованої терапії соліфенацином і тамсулозином протягом 12 тиж (NEPTUN), як і в дослідженні SATURN, безпечне, ефективне й покращує якість життя пацієнтів із помірними та тяжкими симптомами накопичення і спорожнення сечового міхура порівняно з монотерапією тамсулозином.

N. Masumori et al. (2010) вивчали додатковий ефект соліфенацину дозою 5 мг у чоловіків із доброякісною гіперплазією передміхурової залози та резидуальними симптомами ГСМ після монотерапії тамсулозином у 12-тижневому нерандомізованому дослідженні без групи плацебо. Автори виявили, що симптоми наповнення сечового міхура і якість життя (QoL) пацієнтів значно поліпшувалися після додавання до лікування соліфенацину. У цьому дослідженні також не було відзначено залежності ефективності терапії від дози соліфенацину, а також серйозних побічних явищ, включаючи гостру затримку сечі.

Препарат **Hiricem** є ефективним відносно всіх симптомів ГСМ, особливо найбільш неприємних для пацієнта: імперативних позивів та імперативного НС. **Hiricem** має низку переваг перед аналогічними препаратами, включаючи хорошу переносимість та одноразовий прийом на добу [8].

При застосуванні **Hiricemu** протягом 3 міс відзначають наступні ефекти: збільшення інтервалів між сечовипусканнями; зниження інтенсивності (зникнення) імперативних позивів; зникнення імперативного НС [9].

Натепер фармакотерапія є основним методом лікування ГСМ. Препарат Hiricem успішно зарекомендував себе у клінічній практиці як високоселективний М-холіноблокатор із мінімальною кількістю побічних ефектів і з огляду на це може бути препаратом вибору при лікуванні таких хворих.

Література

1. Wagg A.S. et al. Overactive bladder syndrome in older people. BJU Int. 2007. Vol. 99. P. 3.
2. Milsom I., Stewart W., Thuroff J. The prevalence of overactive bladder. Amer. J. Manag. Care. 2000. Vol. 6.
3. Tseng L.-H. et al. The Prevalence of Urinary Incontinence and Associated Risk Factors in Taiwanese Women with Lower Urinary Tract Chang Gung. Med. J. 2006. Vol. 29.
4. Yoshida M. et al. Management detrusor dysfunction in the elderly: changes in acetylcholine and adenosine triphosphate release during aging. Urology. 2004. Vol. 63 (Suppl. 1).
5. Nuotio M. et al. Urgency, urge incontinence and voiding symptoms in men and women aged 70 years and over. BJU Int. 2002. Vol. 89.
6. Пушкарь Д.Ю., Шавелева О.Б. Медикаментозное лечение императивных расстройств мочеиспускания. Фарматека. 2002; 10: 9-16.
7. Мазо Е.Б., Иремашвили В.В. Троспия хлорид — четвертый амин для лечения больных с синдромом гиперактивного мочевого пузыря. Consilium medicum. 2004; 6(7): 510-3.
8. Балан В.Е. Особенности применения солифенацина у женщин в климактерии. Consilium medicum. Вып.: Media Medica, 2006. С. 9.
9. Неймарк А.И. и др. Гиперактивный мочевой пузырь у женщин со стрессовым недержанием мочи. Андрология и генитальная хирургия. 1, 2013.

Підготувала Катерина Пашинська

И.И. Князькова, д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и внутренней медицины
Харьковского национального медицинского университета

Андрогенодефицит и кардиоваскулярный риск*

Известно, что заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у мужчин в 2-5 раз выше, чем у женщин, у которых до наступления менопаузы реализуются кардио- и вазопротекторные эффекты эстрогенов. Поиск причин высокой смертности мужчин привлек внимание исследователей к проблеме раннего возрастного андрогенодефицита как одного из малоизученных факторов риска (ФР) развития хронических заболеваний и преждевременной смерти.

Биология андрогенов

Основным андрогеном у мужчин является тестостерон, большая часть которого синтезируется в клетках Лейдига и незначительное количество — в коре надпочечников. Предшественники тестостерона — андростендион и дегидроэпиандростерон обладают слабой андрогенной активностью.

Основным стимулятором секреции тестостерона является лютеинизирующий гормон, синтезируемый гонадотропными клетками гипофиза. В свою очередь, секрецию лютеинизирующего гормона вызывает гонадолиберин, образующийся в гипоталамусе, а тормозит тестостерон, который напрямую действует на гонадотропные клетки. Секреция лютеинизирующего гормона происходит импульсно, интервал между пиками секреции составляет около 2 ч, а амплитуда пиков выше в утренние часы. Такой характер секреции лютеинизирующего гормона, по-видимому, определяется импульсной секрецией гонадолиберина в гипоталамусе. Секреция тестостерона также происходит импульсно и в основном в дневное время суток. Его концентрация максимальна в 8:00 и минимальна в 20:00. С возрастом утренняя концентрация тестостерона снижается.

Тестостерон оказывает различное действие на многие ткани. Одна из причин такого разнообразия — превращение тестостерона в два других стероидных гормона: дигидротестостерон и эстрадиол. Необратимое восстановление тестостерона в дигидротестостерон катализируется 5 α -редуктазой. Превращаясь в дигидротестостерон в тканях, содержащих 5 α -редуктазу, тестостерон может оказывать на них дополнительное воздействие. Ароматаза, содержащаяся во многих тканях, особенно в печени и жировой клетчатке, необратимо превращает тестостерон в эстрадиол. Тестостерон инактивируется в печени с образованием андростерона и этиохоланолона. Дигидротестостерон превращается в андростерон, андростендион и андростандиол.

Большая часть тестостерона в сыворотке имеет сродство к глобулину, связывающему половые стероиды (ГСПС; 60%) и альбумину (около 38%), причем сродство тестостерона к ГСПС в 1000 раз сильнее, чем к альбумину. Только 2% тестостерона циркулирует в крови в свободной фракции, не связанной с транспортными белками. Свободный тестостерон способен диффундировать в клетки и оказывать немедленное биологическое действие. Свободный тестостерон и фракцию, связанную с альбумином, называют биологически доступным тестостероном. Поскольку тестостерон обладает высоким сродством к ГСПС, изменения в уровне циркулирующего ГСПС влияют на биодоступность тестостерона в целом. ГСПС синтезируется преимущественно в печени; на его продукцию воздействуют целый ряд факторов и биологически активных веществ.

Установлено, что рецепторы андрогенов присутствуют во многих органах и тканях. Эффекты тестостерона зависят от того, на какие рецепторы он действует, а также от ткани и возраста человека. Тестостерон оказывает как андрогенное действие, связанное с андрогенными рецепторами напрямую или после превращения в дигидротестостерон, так и эстрогенное путем превращения в эстрадиол и активации эстрогеновых рецепторов.

Тестостерон и дигидротестостерон стимулируют одни и те же андрогенные рецепторы, которые относятся к группе внутриклеточных рецепторов, включающей также рецепторы стероидных тиреоидных гормонов, кальцитриола, ретиноидов и ряд рецепторов с неизвестными лигандами. Тестостерон и дигидротестостерон взаимодействуют с рецепторным доменом, что позволяет

гормон-рецепторному комплексу посредством ДНК-связывающего домена связываться с определенными генами. Гормон-рецепторный комплекс действует как фактор транскрипции, усиливая экспрессию этих генов. Разнообразие эффектов андрогенов в различных тканях объясняется более высоким сродством дигидротестостерона к андрогенным рецепторам в сравнении с тестостероном. Описан и другой механизм, связанный с факторами транскрипции, специфичными для различных тканей.

Половые гормоны стероидного строения — андрогены играют важную роль в жизнедеятельности организма. В разные периоды жизни мужчины тестостерон оказывает различные биологические эффекты: в период эмбриогенеза вызывает половую дифференциацию эмбриона по мужскому типу, в период полового созревания оказывает эффект вирилизации, а у взрослого мужчины поддерживает репродуктивную функцию. Так, андрогены участвуют в формировании костей, повышении силы и прочности мышц скелета, увеличении гортани, усиливают активность потовых и сальных желез, волосяных фолликулов. Установлено стимулирующее воздействие этих гормонов на эритропоэз, сексуальное поведение и влияние на гипоталамо-гипофизарную систему, однако до настоящего времени остаются неясными вопросы относительно воздействия андрогенов на сердечно-сосудистую систему.

Возрастные гормональные изменения у мужчин

С возрастом репродуктивная система мужчины претерпевает определенные изменения, с которыми связывают не только снижение качества жизни, но и ее продолжительность. Биологическое действие тестостерона определяется не только его абсолютным значением в крови, но и уровнем чувствительности тканей и органов-мишеней и их ответной реакцией. Несмотря на проводимые аналогии с менопаузой, изменения гормонального статуса у мужчин существенно отличаются от гормональных сдвигов, происходящих у женщин, и определяются как биохимический синдром, возникающий в зрелом возрасте и характеризующийся недостаточностью андрогенов в сыворотке крови, которая сопровождается или не сопровождается снижением чувствительности организма к андрогенам. Так, с возрастом у мужчин наблюдается уменьшение уровня тестостерона, при этом наиболее высокая его концентрация отмечается в 25-30 лет, затем этот показатель начинает снижаться на 1-3% в год. Сроки развития и выраженность симптомов андрогенодефицита зависят от индивидуальных особенностей секреции и метаболизма тестостерона, а также от строения андрогеновых рецепторов.

В Массачусетском исследовании по изучению вопросов старения мужчин (Massachusetts Male Aging Study), включавшем 1156 мужчин в возрасте 40-70 лет, установлено снижение уровня общего тестостерона на 0,8%, а свободного тестостерона и связанного с альбумином — на 2% в год. При этом уровень ГСПС повышался на 1,6% в год. В исследовании О.А. Борисова (2012) показано, что развитие манифестного возрастного андрогенного дефицита наступает в возрастных группах 46-50 лет у лиц с тревожно-депрессивным синдромом, 51-55 лет — у лиц с хроническим обструктивным заболеванием легких, артериальной гипертензией (АГ) и хронической сердечной недостаточностью, 56-60 лет — у лиц с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией. В другом исследовании отмечено, что в возрасте 80 лет средний уровень общего тестостерона составляет около 60% от его среднего значения



И.И. Князькова

в возрасте 20 лет, а свободного — лишь 20%. Такая разница в уровнях фракций объясняется увеличением содержания ГСПС у пожилых людей, что приводит к относительному повышению уровня связанной формы тестостерона. Однако, несмотря на снижение уровня общего тестостерона с возрастом у мужчин, у большинства из них он не достигает показателей истинного гипогонадизма (менее 12 нмоль/л).

Андрогены и кардиоваскулярный риск Смертность

Продemonстрировано, что дефицит андрогенов ассоциируется со многими заболеваниями — ишемической болезнью сердца (ИБС), АГ, остеопорозом, сахарным диабетом (СД) и др., ухудшая их течение и прогноз. В недавно завершившихся эпидемиологических исследованиях показано, что более низкий уровень тестостерона у мужчин ассоциируется с более высокой смертностью, главным образом вследствие ССЗ. Так, в 5-летнем ретроспективном исследовании, включавшем 858 мужчин в возрасте старше 40 лет, отмечено, что риск смертности от всех причин возрастает с 20% (95% доверительный интервал [ДИ] 16,2-24,1) у мужчин с нормальным уровнем тестостерона до 35% (95% ДИ 28,5-41,4) у мужчин со сниженным его значением. В исследовании К. Khaw и соавт. изучено соотношение между уровнем тестостерона и смертностью от всех причин у 11 606 мужчин в возрасте 40-79 лет. Длительность наблюдения составила 6-10 лет. Продemonстрировано, что концентрация эндогенного тестостерона находится в обратной зависимости как от сердечно-сосудистой смертности, так и от других причин, а низкий уровень тестостерона может быть предиктором высокого риска ССЗ. В британском исследовании с участием 930 мужчин с ИБС, верифицированной с помощью коронарографии, наблюдение в течение 7 лет показало, что каждый пятый мужчина (20,9%) имеет низкий уровень тестостерона (<2,6 нмоль/л). Общая и сосудистая смертность среди мужчин с дефицитом тестостерона более чем в 2 раза превышала таковую у пациентов с нормальным уровнем тестостерона (отношение рисков 2,2; $p < 0,0001$ — для общей смертности; отношение рисков 2,2; $p = 0,007$ — для смертности от сосудистых причин). Из результатов исследования авторы сделали заключение, что дефицит тестостерона негативно влияет на выживаемость.

Ожирение

Проблема ожирения в сочетании с различными метаболическими нарушениями находится в центре внимания современной медицинской науки и здравоохранения, поскольку приводит к развитию целого ряда тяжелых заболеваний, снижающих качество жизни и повышающих уровень смертности среди трудоспособного населения. Так, риск заболеть СД 2-го типа увеличивается в 2 раза при ожирении 1-й степени, в 5 раз — при ожирении 2-й степени и более чем в 10 раз — при ожирении 3-4-й степени. Кроме того, известно, что более 80% пациентов с СД 2-го типа имеют ожирение различной степени. Избыточная масса тела и ожирение также являются ФР развития ИБС. При этом у мужчин с ожирением практически всегда определяются нарушения секреции, инактивации и связывания с белками плазмы половых гормонов. По данным К. Val и соавт., у мужчин с окружностью талии более 102 см эректильная дисфункция (ЭД) встречается в 79% случаев, в то время как при окружности талии менее 102 см — не чаще 62% ($p < 0,001$).

* «Здоров'я України 21 сторіччя», № 15 (484), 2020 р.

Это подтверждают R. Chen и соавт., выявившие обратную корреляцию между концентрацией тестостерона, окружностью талии и уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Помимо этого в единичных исследованиях показано снижение секреции тестостерона у пациентов с гиперинсулинемией, часто встречающейся при ожирении.

Жировая ткань не просто представляет собой одну из разновидностей соединительной ткани, но и является источником целого ряда факторов, обладающих эндокринным, паракринным и аутокринным действием, что позволяет в полной мере считать ее еще одним эндокринным органом. Установлено, что ожирение — это провоспалительное состояние, приводящее к повышению высвобождения и образования провоспалительных цитокинов и адипокинов, свободных жирных кислот и эстрогена из жировой ткани. Висцеральный жир — это активная секреторная ткань, которая продуцирует воспалительные факторы, включая интерлейкин[ИЛ]-6 и ИЛ-1 β , ингибитор тканевого активатора плазминогена-1, фактор некроза опухоли, ангиотензиноген, фактор роста эндотелия, сывороточный амилоид А. Жировая ткань является вторым после печени источником секреции ангиотензиногена, его экспрессия повышена висцеральными адипоцитами. Усиленная продукция ангиотензиногена и далее ангиотензина II имеет большое значение в механизмах АГ у пациентов с абдоминальным типом ожирения. Кроме того, ароматаза — фермент, конвертирующий тестостерон в эстрадиол, — в основном находится в жировой ткани. Таким образом, адипоцитоктины, выделяемые висцеральным жиром, модулируют гипоталамо-гипофизарно-тестикулярную ось и ингибируют продукцию тестостерона. Модуляция секреции гонадотропин-высвобождающего гормона ксипептином, производимым жировой тканью, обуславливает значительное снижение уровня циркулирующего тестостерона. Ряд авторов отмечают взаимосвязь между состоянием иммунной системы и компонентами метаболического синдрома — СД, АГ, ожирением.

Таким образом, ожирение может приводить к гипогонадизму, а гипогонадизм может ассоциироваться с ожирением. В обоих случаях увеличение висцерального жира является одним из основных ФР развития атеросклероза посредством прямого влияния на сосудистую стенку или увеличения количества других ФР, в частности инсулинорезистентности, дислипидемии и АГ.

Инсулинорезистентность, метаболический синдром и СД 2-го типа

В ряде эпидемиологических исследований отмечено существование взаимосвязи между дефицитом андрогенов у мужчин и СД 2-го типа и метаболическим синдромом. Даже после поправки на возраст у пациентов с СД 2-го типа выявлены более низкие уровни тестостерона в сравнении с контрольной группой здоровых лиц. Роль тестостерона в возникновении метаболического синдрома продемонстрирована в ряде исследований. Установлено, что низкий уровень тестостерона является предиктором последующего развития СД 2-го типа и метаболического синдрома. В Массачусетском исследовании по изучению вопросов старения мужчин анализ уровня тестостерона и риска возникновения СД 2-го типа у мужчин с 10-летним интервалом показал, что низкие уровни тестостерона и ГСПС являются предикторами развития инсулинорезистентности и, следовательно, СД 2-го типа. Риск возникновения СД 2-го типа составил 1,58 при снижении уровня свободного тестостерона на одно стандартное отклонение (4 нг/дл) и 1,89 — при снижении ГСПС на одно стандартное отклонение (16 нмоль/л). Кроме того, заместительная терапия препаратами тестостерона у пациентов СД 2-го типа способствовала улучшению гликемического контроля и уменьшению потребности в инсулине у инсулинозависимых пациентов. Влияние тестостерона на инсулинорезистентность является дозозависимым. Следует подчеркнуть, что низкий уровень тестостерона оказывает существенное влияние на биологические свойства адипоцитов и ожирение при метаболическом синдроме, включая инсулинорезистентность, дислипидемию и АГ.

Дислипидемия

Доказано, что высокая концентрация липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) существенно снижает риск развития атеросклероза и ССЗ, тогда как повышенный

уровень ЛПНП и липопротеина (а) в крови ассоциируется с высоким риском ССЗ. Между тем данных о воздействии андрогенов на атерогенез не много, и они весьма противоречивы. Имеются сообщения о том, что мужские гормоны обладают антиатерогенным эффектом, в то же время, согласно большинству публикаций, андрогены оказывают проатерогенное действие у мужчин. Продemonстрировано, что низкий уровень тестостерона ассоциируется с атеросклерозом крупных сосудов. Экспериментально установлено, что сниженный уровень дигидротестостерона может обуславливать развитие атерогенеза. В опытах использовалась модель индуцированного атеросклероза у кроликов, получавших рацион с высоким содержанием жиров. Было обнаружено, что физиологические концентрации дигидротестостерона оказывают антиатерогенный эффект.

В большинстве эпидемиологических исследований показана отрицательная корреляционная связь между уровнем тестостерона и содержанием в сыворотке общего холестерина, холестерина ЛПНП и положительная — между уровнем тестостерона и концентрацией холестерина ЛПВП в сыворотке крови. Так, в исследовании W. Barud и соавт. выявлены существенная ($p < 0,01$) положительная корреляция между уровнем тестостерона и холестерина ЛПВП и достоверная отрицательная взаимосвязь между концентрацией эстрадиола и общего холестерина. Это позволило предположить, что низкий уровень тестостерона может играть роль в патогенезе атеросклероза. Кроме того, в ряде исследований с применением заместительной терапии препаратами тестостерона наблюдалось положительное влияние терапии на ряд показателей липидного спектра, в частности на снижение содержания общего холестерина и холестерина ЛПНП, однако концентрация холестерина ЛПВП в крови существенно не изменялась.

Таким образом, существует замкнутый круг, основными компонентами которого являются гипогонадизм, ожирение и неблагоприятный метаболический профиль, включающий дислипидемию, инсулинорезистентность и СД 2-го типа, в котором метаболический синдром подавляет биосинтез, и наоборот — снижение концентрации тестостерона способствует развитию метаболического синдрома.

Атеросклероз

Установлена взаимосвязь между низким уровнем тестостерона, выраженностью атеросклероза и прогрессированием сердечно-сосудистой патологии. Отмечено, что снижение продукции андрогенов у пожилых мужчин происходит параллельно с ростом частоты ИБС. По данным эпидемиологических исследований, у мужчин моложе 50 лет, имеющих клинику ИБС, содержание андрогенов ниже, чем у здоровых лиц, сопоставимых по возрасту. Так, при дефиците андрогенов достоверно чаще отмечается стенокардия I-IV функционального класса, а потребность в нитратах у пациентов, страдающих ИБС и гипогонадизмом, значительно выше. В то же время в ряде исследований показано, что концентрация андрогенов у пациентов с ИБС не отличалась от соответствующих показателей у здоровых мужчин. Кроме того, пациенты, которым проводилась гормональная терапия или андрогенная депривация по поводу рака предстательной железы, имеют более высокий риск развития ИБС и сердечной недостаточности.

Продemonстрирована взаимосвязь изменений толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) — наиболее точного маркера атеросклероза — с увеличением риска развития ССЗ. Была установлена связь между увеличением ТИМ и впервые выявленным инсультом или инфарктом у пациентов старше 65 лет, не имеющих в анамнезе ССЗ. Таким образом, показано, что ТИМ является надежным предиктором атеросклероза и его проявлений, таких как инфаркт и инсульт.

В норвежском исследовании Tromso Study была выявлена связь прогрессирования ТИМ с возрастом и полом. В исследовании, проводившемся с 1994 по 1995 год, приняли участие 6408 пациентов в возрасте от 25 до 84 лет. Было установлено, что ТИМ прогрессирует с возрастом, у мужчин этот процесс происходит быстрее, чем у женщин. В одной и той же возрастной группе ТИМ у мужчин на 70 мкм превышала соответствующий показатель у женщин. В ряде других клинических исследований, направленных на изучение изменений ТИМ и клинической значимости этого показателя, были также продemonстрированы половые различия

в значениях ТИМ. Так, у мужчин в любом возрасте ТИМ была достоверно выше, чем у женщин.

Согласно данным рандомизированных исследований, существует обратная связь между уровнями сывороточного тестостерона и ТИМ. Так, в проспективном исследовании M. Muller и соавт., включавшем 195 одиноких мужчин (средний возраст — 77 лет), у которых дважды, с интервалом в 4 года, измеряли ТИМ сонных артерий, на фоне увеличения данного показателя отмечался сниженный уровень общего, свободного тестостерона и эстрадиола. Было установлено, что концентрация свободного тестостерона находится в обратном соотношении с увеличением ТИМ сонной артерии. Указанные соотношения не зависели от антропометрических показателей, уровня артериального давления (АД), холестерина, курения и наличия СД. Таким образом, было показано, что низкий уровень свободного тестостерона является независимым фактором риска развития атеросклероза.

ЭД — другой общий симптом снижения уровня тестостерона у мужчин. Продemonстрировано, что ЭД является ранним маркером генерализованного атеросклероза и предиктором сердечно-сосудистых событий. В то же время ЭД не может быть применена в качестве суррогатной конечной точки атеросклероза в исследованиях, поскольку ассоциируется с низким уровнем тестостерона. Тем не менее важно отметить, что с точки зрения патофизиологии ЭД у мужчин с гипогонадизмом может быть следствием прямого воздействия низкого уровня тестостерона, ассоциирующегося также с развитием атеросклероза.

Артериальная гипертензия

АГ играет важную роль в динамике показателей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Одной из особенностей АГ у мужчин среднего возраста является то, что она протекает на фоне возрастающего дефицита половых гормонов, что придает АГ богатую вегетативную окраску, соматическую нестабильность, обуславливает ее прогрессирование. Установлено, что АГ является ФР развития ЭД. Продemonстрировано, что при АГ происходит снижение уровня тестостерона. В исследовании Fogari с участием 356 некурящих мужчин в возрасте от 60 до 80 лет, не получавших антигипертензивную терапию, показано снижение тестостерона с увеличением возраста. При этом уровень тестостерона у пациентов с АГ снижался на 15%, а на фоне изолированной систолической гипертензии — на 21%. Выявлена существенная отрицательная корреляция между уровнями тестостерона и систолического АД у нормотензивных мужчин ($r = 0,35$; $p < 0,001$), с изолированной систолической гипертензией ($r = 0,67$; $p < 0,001$) и АГ ($r = 0,19$; $p < 0,05$), тогда как отрицательная корреляция с уровнем диастолического АД отмечена только у мужчин с нормальными значениями АД ($r = 0,19$; $p < 0,05$). В ряде других исследований продemonстрирована статистически значимая отрицательная корреляционная связь между значениями АД и общего тестостерона, а также свободного тестостерона и ГСПС.

Причины взаимосвязи повышенного АД и снижения уровня тестостерона не вполне понятны. Предполагается, что снижение концентрации андрогенов у мужчин ассоциируется с повышением жесткости артериальной стенки. В исследовании G. Corona и соавт. с участием 1093 мужчин (средний возраст — $52,1 \pm 13$ лет) с ЭД без АГ в анамнезе установлена взаимосвязь между повышением пульсового давления и содержанием свободного тестостерона в крови. Кроме того, показано, что у пациентов с АГ дефицит андрогенов ассоциируется с повышенной жесткостью и артериальной стенки, и аорты в сравнении со здоровыми лицами, сопоставимыми по возрасту (Dockery F. et al., 2000).

Высокая заболеваемость кардиоваскулярной патологией и ассоциированная с ней смертность у мужчин диктуют необходимость поиска специфических, гендерных подходов к разработке способов профилактики и лечения наиболее распространенных и социально значимых заболеваний (ИБС, АГ). Имеются убедительные доказательства того, что возрастной гипогонадизм приводит к увеличению частоты ССЗ и смертности вследствие существенной роли дефицита тестостерона в нарушении метаболизма в целом. Лучшее понимание гендерных различий ССЗ позволит вносить соответствующие коррективы в терапевтические стратегии ведения пациентов.

М.В. Поворознюк, к. мед. н., Український державний інститут репродуктології НМАПО ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Стан репродуктивного здоров'я чоловіків із безпліддям у шлюбі*

Досліджено стан дітородної здатності у 1103 чоловіків із безпліддям у шлюбі, які звернулися за медичною допомогою до Українського державного інституту репродуктології НМАПО ім. П.Л. Шупика. Доведено, що андрологічна складова безплідного шлюбу сягає 47,5%. Встановлено, що найбільш частим і значно поширеним чинником порушень генеративної функції у чоловіків є інфекційно-запальні захворювання статевих органів, які діагностуються у 35,5% випадків. Досліджено, що частими причинами репродуктивних розладів є варикоцеле (15,0%) або його поєднання з іншими незапальними ураженнями органів уrogenітальної системи (10,4%); патологія одного або обох яєчок – перенесений орхіт, у т.ч. пов'язаний з епідемічним паротитом, пізно оперований крипторхізм, видалення яєчка внаслідок його травми або перекруту, виражена гіпоплазія обох яєчок неясного генезу (11,3%); нездоровий спосіб життя (8,2%). Показано, що у парах із непліддям, причиною якого вважається трубно-перитонеальна патологія у жінок, частими є порушення фертильності й у чоловіків. Щонайменше вони спостерігаються у 33,6% осіб. Основною причиною зниження репродуктивного потенціалу у цих пацієнтів є інфекційно-запальна патологія уrogenітальної системи (51,2%).
Ключові слова: безпліддя у шлюбі, чоловіче репродуктивне здоров'я, причини інфертильності чоловіка.

Безпліддя у шлюбі (БШ) — це дуже поширена патологія у світі, що має не тільки медико-біологічне, а й особистісне, соціальне і демографічне значення [5, 10, 13–17]. Проблема безплідного шлюбу є дуже важливою і для нашої країни. Це пов'язано зі складною демографічною ситуацією, що є наслідком глибокої соціально-економічної кризи [3].

До безпліддя у шлюбі можуть призводити порушення фертильності як у жінок, так і у чоловіків, а також в обох партнерів. Сучасні фахівці стверджують, що в розвитку непліддя порушення фертильності у чоловіків і жінок відіграють приблизно однакову роль. У багатьох країнах генеративні розлади у чоловіків ретельно вивчаються [1, 4, 6–9, 11, 12].

Історично особлива увага в Україні приділялася питанням лікувально-профілактичної допомоги дітям і матерям. Показники дитячої народжуваності та материнської смертності завжди розглядалися не тільки як критерії ефективності діяльності медичних закладів, а й як питання політичні, що визначають загальний рівень розвитку медицини та соціальних стандартів у країні. Чоловіче репродуктивне здоров'я не відносилось до пріоритетних завдань вітчизняної системи охорони здоров'я. Згідно з даними державних статистичних звітів, в Україні розповсюдженість чоловічої складової у безплідному шлюбі у 4–5 разів нижча за жіночу. Дані про непліддя у чоловіків в окремих регіонах країни є дуже неоднорідними та суперечливими. І якщо причини непліддя у жінок і шляхи їх усунення у статистичних звітах МОЗ України висвітлено достатньо детально, то дані про причини безпліддя у чоловіків та шляхи їх подолання фактично відсутні [2, 3].

Враховуючи викладене, для зменшення кількості безплідних шлюбів актуальним є визначення частоти та основних причин порушення чоловічої генеративної функції у парах із непліддям, наукове обґрунтування й розробка медичних заходів, спрямованих на покращення репродуктивного здоров'я чоловіків.

Матеріали та методи дослідження

Стан репродуктивного здоров'я було вивчено у 1103 чоловіків із БШ, які звернулися за медичною допомогою до Українського державного інституту репродуктології (УДІР) НМАПО ім. П.Л. Шупика. У Києві проживали 53,9% обстежуваних, 32,5% — в обласних центрах України, 8,3% — в районних містах і лише 5,3% — у невеликих містечках або селах. Пацієнти були з 11 областей України, а також із АР Крим. Переважна більшість (89,9%) осіб мали середню спеціальну, вищу або незакінчену вищу освіту.

У 463 випадках причини безпліддя раніше встановлено не було, зокрема не було визначено генеративну здатність чоловіків (група 1). На нашу думку, показники фертильності в осіб цієї групи можна розцінювати як такі, що відображають стан репродуктивного здоров'я чоловіків із БШ в Україні.

У 640 пар причиною БШ було визнано трубно-перитонеальну патологію — двобічну непрохідність або відсутність обох маткових труб у жінок (група 2). Ці подружні пари було направлено до УДІР для лікування безпліддя методом простого запліднення *in vitro* (IVF) в межах державної програми, яка передбачала відсутність порушень репродуктивної функції у чоловіків. Це мало бути підтверджено певним обстеженням і, зокрема, наявністю нормальних показників спермограми. Чоловіки групи 2 здебільшого вважали себе здатними до батьківства. Особливо наполягали на цьому ті з них, у яких раніше, у теперішньому або попередніх шлюбах, були діти або їхні дружини (партнерки) вагітні. Втім при проведенні контрольного дослідження сперми у цих осіб часто виявлялися ті чи інші відхилення параметрів еякуляту, що спонукало до визначення стану їхнього репродуктивного здоров'я додатково.

Вік чоловіків групи 1 становив від 23 до 61 року, групи 2 — від 21 до 56 років; середній вік відповідно — 33,1±0,29 та 34,1±0,24 року ($p>0,05$).

Більшість чоловіків як групи 1 (75,6%), так і групи 2 (70,3%) перебували в першому шлюбі. У групі 1 у теперішньому шлюбі

частіше спостерігалось первинне безпліддя (79,5% випадків), тоді як вторинне — лише у 20,5% ($p<0,05$). У групі 2 первинне і вторинне безпліддя зустрічалось з однаковою частотою відповідно: у 53,0 та 47,0% ($p>0,05$). Тривалість безпліддя в теперішньому шлюбі у групі 1 сягала щонайбільше 19 років, у групі 2 — 17 років. У великій кількості пацієнтів — у 43,2% у групі 1 та у 64,3% у групі 2 ($p<0,05$) — БШ спостерігалось 4 роки і більше, тобто було таким тривалим, коли зачаття без медичної допомоги стає малоймовірним. Це було наслідком як пізніх звернень подружжів за медичною допомогою, так і відсутністю ефекту від лікування, яке частина з них отримували.

Для визначення стану чоловічого репродуктивного здоров'я проводилися:

- детальний збір анамнезу у подружньої (партнерської) пари й окремо у чоловіків;
- загальний огляд та фізикальне обстеження статевих органів чоловіків;
- мікроскопічне дослідження еякуляту;
- мікроскопія уретрального зішкрібку і секрету простати, бактеріологічний посів сперми та спеціальні дослідження для виявлення внутрішньоклітинних збудників — хламідій, уреоплазми, мікоплазми (полімеразна ланцюгова реакція, культуральне дослідження, імуноферментний аналіз);
- трансректальне ультразвукове дослідження простати, органів калитки з доплерографією її судин;
- гормональні дослідження для визначення у сироватці крові вмісту вільного й загального тестостерону, фолікулоstimулюючого й лютеїнізуючого гормонів, пролактину та естрадіолу (імуноферментний аналіз, імунохімічне дослідження з електролюмінісцентною детекцією).

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених досліджень визначено стан репродуктивного здоров'я чоловіків із БШ. Доведено, що у пацієнтів, у яких раніше стан фертильності встановлено не було (група 1), генеративні розлади спостерігаються у 47,5% випадків, тобто є дуже частими. Порушення фертильності у цих осіб проявляються різними змінами кількісних та якісних показників еякуляту та їх поєднанням. Найбільш часто (у 59,4% випадків) відмічається астенозооспермія — як ізольована (17,7%), так і в поєднанні з іншими видами патоспермії (41,7%). Часто (25,4%) мають місце запальні зміни спермограми, що проявляються збільшенням кількості лейкоцитів, підвищеною кількістю бактерій, а також аглютинацією сперматозоїдів, підвищеною в'язкістю сперми, малим числом лецитинових зерен, наявністю слизу. Ізольовані запальні зміни спермограми виявляються у 9,1% пацієнтів, у поєднанні з іншими проявами патоспермії — у 16,3%.

У переважної більшості чоловіків із непліддістю у парі визначаються граничні (у 39,5% випадків) та субфертильні (38,0%) порушення еякуляту. Здебільшого за допомогою лікування такі порушення можна усунути, у результаті чого чоловічий репродуктивний потенціал відновлюється. Виражені зміни сперми спостерігаються у 15,5% осіб, що робить їх майже нездатними до запліднення. Аспермія та азооспермія, за наявності яких запліднення неможливе, зустрічаються відносно рідко — у 7,0% чоловіків.

Як показали проведені дослідження, у чоловіків із БШ (група 1) визначається багато факторів вірогідного негативного впливу на дітородну здатність, однак не у всіх пацієнтів вони призводять до порушень фертильності. Так, у 57,0% пацієнтів діагностується різна патологія з боку сечостатевих органів, причому у чверті (24,6%) із них спостерігаються множинні ураження (від двох до чотирьох). Найбільш часто виявляються інфекційно-запальні захворювання органів репродуктивної системи (29,6%) і передусім хронічний простатит (23,1%). Варикоцеле діагностується у 23,5% випадків, патологія одного або обох яєчок різної етіології — у 12,7%.



М.В. Поворознюк

Слід зауважити, що більш ніж у половини пацієнтів із БШ і хронічний простатит (56,1%), і варикоцеле (67,9%) вперше було виявлено нами. Низький рівень діагностики до звернення до УДІР цих найбільш поширених захворювань, як і деякої іншої патології, зумовлено, з одного боку, безсимптомними або малосимптомними їх проявами, а з іншого — дуже рідкими або неякісними профілактичними оглядами чоловіків і низьким рівнем надання їм медичної допомоги у зв'язку з непліддям у парі.

Значну роль у виникненні порушень репродуктивної функції можуть відігравати не тільки ті інфекції сечостатевої системи, що виявляються зараз, а й ті, що мали місце раніше. На перенесення таких інфекцій у минулому вказували 33,9% пацієнтів. Найчастіше у них виявлялися уреоплазмозна інфекція і хламідіоз. На жаль, контроль виліковності сечостатевих інфекцій у значній кількості (35,0%) осіб не провадиться. Нерідко (13,0%) зустрічаються і випадки, коли чоловікам без обстеження призначають таку ж саму антибактеріальну терапію, як і жінкам із виявленою інфекцією.

За даними результатів опитування, 28,9% чоловіків із БШ тривало (від 2 до 30 років) курять. Близько половини (47,8%) з них викурюють від 20 до 40, а інколи і до 60 сигарет на день. На запитання щодо зловживання алкоголем позитивно відповідають лише 8,0% осіб. Про вживання зрідка наркотиків повідомляють 1,7% чоловіків.

Хронічна патологія та/або перенесення тяжких захворювань, що можуть призвести до порушень репродуктивного здоров'я, за даними анамнезу у пацієнтів із БШ спостерігаються в поодиноких випадках. Ожиріння виявляється у 9,1% осіб. На часті стреси, хронічну перевтому, недостатній сон вказують 6,9% пацієнтів.

Шляхом зіставлення в обстежених показників спермограм із наявністю у них тих чи інших уражень статевих органів, іншої патології, шкідливих звичок та нездорового способу життя встановлено найбільш значущі причини порушень чоловічої репродуктивної здатності при БШ (рисунки).

Визначено, що найбільш частою причиною генеративних розладів у чоловіків із БШ (група 1) є інфекційно-запальні захворювання статевих органів. Інфекційно-запальна патологія уrogenітальної системи призводить до зниження фертильності у третини (35,5%) осіб із непліддям у парі. У 26,4% пацієнтів причиною порушень дітородної функції є хронічний простатит.

У 12,3% пацієнтів із БШ причиною зниження репродуктивної здатності виступають одночасно як інфекційно-запальні, так і незапальні ураження статевих органів і здебільшого (10,9%) варикоцеле. Той факт, що проведення протизапальної терапії у цих осіб у більшості випадків суттєво покращує або повністю нормалізує показники спермограми, свідчить про негативний вплив на стан чоловічої фертильності передусім запальних захворювань сечостатевої системи. У 16,2% пацієнтів із патоспермією, не зумовленою запальними ураженнями статевих органів, і у 12,7% — із нормозооспермією спостерігається безсимптомне інфікування органів уrogenітальної системи внутрішньоклітинними і бактеріальними збудниками.

Як відомо, найбільш доведеним механізмом розвитку непліддя у парі, що пов'язане з уrogenітальними інфекціями у чоловіка, вважають передачу їх партнерці з подальшим виникненням у неї запального процесу органів малого таза і розвитком непрохідності маткових труб. Тому чоловіки з інфекційно-запальними захворюваннями статевих органів не тільки самі мають порушення фертильності, а й призводять до розвитку його у жінки. Інфекційні ураження сечостатевої системи у чоловіків зумовлюють також ризик для здоров'я і життя майбутньої дитини. У разі запліднення інфікованою спермою можливі інфікування ембріона, внутрішньоутробна інфекція та вади розвитку у плода, мимовільні викидні.

У 15,0% чоловіків із БШ (група 1) причиною порушень фертильності є варикоцеле. Нерідко це захворювання призводить до зниження дітородної функції і в поєднанні з інфекційно-запальною патологією, а разом з іншими незапальними ураженнями сечостатевої системи — сперматоцеле, водянюкою

* «Медичні аспекти здоров'я чоловіка», № 4 (35), 2019.

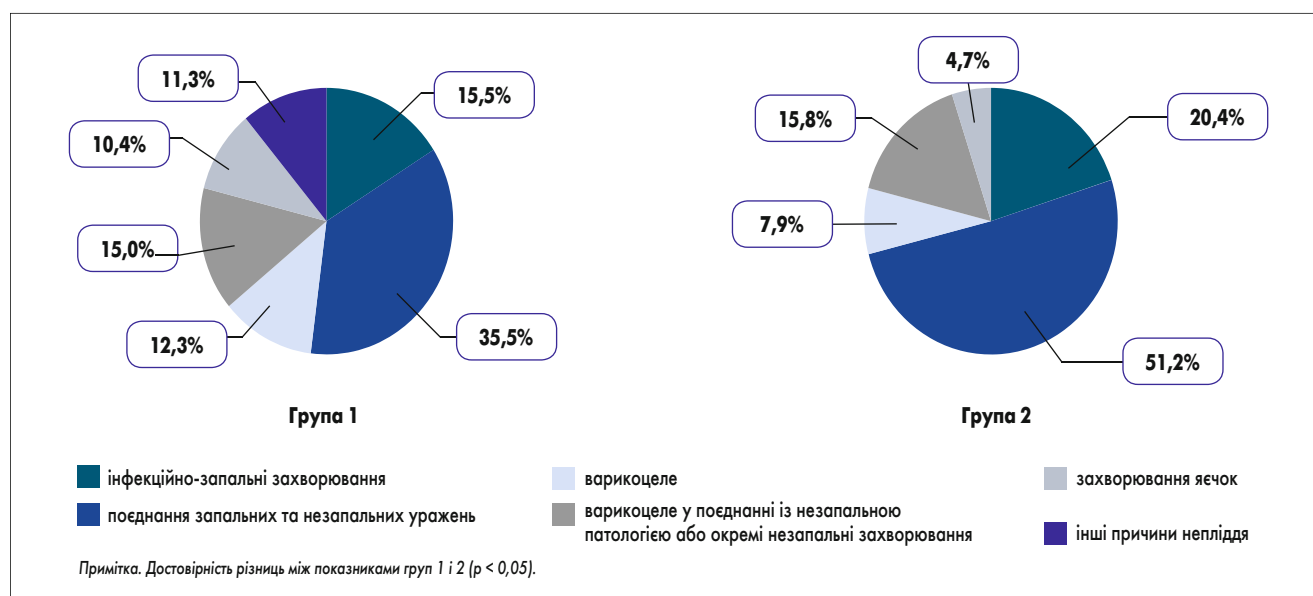


Рис. Частки (%) окремих захворювань як причини порушень фертильності у чоловіків у групах 1 і 2

яєчка, видаленою пахвинною кілою тощо (10,4% випадків). Водночас достатньо часто (26,6%) за наявності варикоцеле або його поєднання з іншою патологією репродуктивний потенціал у пацієнтів буває збережений. У результаті аналізу дії тих чи інших чинників на генеративну здатність в осіб із варикоцеле визначено, що додатковими факторами негативно впливу на фертильність при цьому захворюванні є інфекційно-запальна патологія уrogenітальної системи, куріння, а також вік пацієнтів понад 40 років.

Досить частою (в 11,3% випадків) причиною інфертильності у чоловіків із БШ групи 1 є патологія одного або обох яєчок. До порушення репродуктивної функції призводять перенесений орхіт, у т.ч. пов'язаний з епідемічним паротитом, пізно оперований крипторхізм, видалення яєчка внаслідок його травми або перекруту, виражена гіпоплазія обох яєчок неясної етіології. На відміну від пацієнтів з іншими захворюваннями органів сечостатевої системи, у переважної більшості яких мають місце зміни еякуляту граничного та субфертильного рівнів, у чоловіків із патологією яєчок порушення сперми здебільшого дуже значні: у 40,0% випадків виявляється аспермія та азооспермія, у 36,0% — виражені зміни. У 68,0% випадків генеративні розлади у пацієнтів із патологією яєчок супроводжуються також й ендокринними змінами. Спостерігається порушення гормонотворючої функції яєчок, на що вказує зниження вмісту в сироватці крові тестостерону, а в окремих випадках — і підвищення також рівня лютеїнізуючого гормону; внаслідок значного порушення функції сперматогенезу відбувається суттєве підвищення вмісту в сироватці крові фолікулолістимулюючого гормону.

У 8,2% чоловіків із БШ у групі 1 причиною зниження репродуктивної здатності є куріння, хронічна перевтома, недостатній сон, часті стреси, зловживання алкоголем та поєднання цих факторів. Інші причини зниження чоловічої фертильності при БШ (пізній частковий андрогенний дефіцит, ожиріння, ятрогенія) виявляються у 3,7% пацієнтів. У 3,6% чоловіків причину порушень дітородної функції при БШ не встановлено.

Отримані дані вказують на значну частоту порушень репродуктивного здоров'я у чоловіків із БШ в Україні, а також на те, що серед причин, які до них призводять, найбільш поширеними і небезпечними є інфекційно-запальні ураження сечостатевої системи.

У результаті проведення аналізу стану фертильності в осіб із БШ, фактором розвитку якого вважалася трубно-перитонеальна патологія у жінок (група 2), визначено, що генеративні порушення у цієї категорії пацієнтів мають місце у 33,6% випадків. Здебільшого зниження репродуктивної здатності у них — граничного (53,0%) і субфертильного (37,5%) рівня; випадки аспермії й азооспермії не реєструються. Більш часто, ніж у чоловіків групи 1 (у 46,1% випадків; $p < 0,05$), виявляються запальні зміни еякуляту.

У 51,2% випадків причиною зниження дітородної функції у пацієнтів групи 2 є інфекційно-запальні захворювання уrogenітальної системи. У 7,9% обстежених діагностується інфекційно-запальна патологія в поєднанні з незапальною. Досить поширеним є і безсимптомне інфікування органів сечостатевої системи: бактеріоспермія за патоспермії, що не зумовлена запальними ураженнями органів репродуктивної системи, має місце у 17,0% пацієнтів, у 12,0% чоловіків бактеріоспермія спостерігається за нормальних показників спермограми.

Для проведення лікування безпліддя у парі методом просто-го IVF в межах державної програми чоловіки мають бути репродуктивно здоровими. Визначення у третини з них порушень фертильності передусім вказує на низький рівень їх обстеження при спрямуванні до програми. Особливе занепокоєння викликає той факт, що більш ніж у половини цих осіб виявляються інфекційно-запальні захворювання сечостатевої системи, а також часто має місце безсимптомна бактеріоспермія. Однак, вважаючи себе здоровими, чоловіки не лікуються. Нелікована уrogenітальна інфекція у них може призводити до виникнення та/або підтримки інфекційно-запальної патології органів

малого таза у жінок, не дозволяє ефективно її усувати, що в кінцевому підсумку виливається в розвиток трубно-перитонеального безпліддя.

Отримані дані підтверджують існуюче положення про те, що при БШ, незалежно від очевидної причини його виникнення, ретельного обстеження потребують обидва партнери — і чоловік, і жінка.

Проведені дослідження з визначення причин порушень фертильності у чоловіків із БШ дають підстави висловити ряд пропозицій щодо надання медичної допомоги цій категорії пацієнтів.

Так, при оцінці стану репродуктивного здоров'я чоловіків із БШ передусім слід провадити ретельний пошук інфекційно-запальної патології статевих органів, а також їх безсимптомного інфікування як бактеріальними, так і внутрішньоклітинними збудниками, механізм передачі яких пов'язаний зі статевим шляхом. Безумовно, це призведе до подорожчання обстеження з приводу непліддя, але водночас дозволить значно покращити наслідки лікування та (не виключено) зробить його менш економічно затратним. При встановленні у чоловіка діагнозу інфекційно-запального захворювання або при виявленні збудників, що можуть його викликати, необхідне високопрофесійне лікування, яке враховує також результати обстеження дружини (статевої партнерки).

З огляду на велику медико-соціальну значущість проблеми інфекційно-запальних захворювань статевих органів, необхідна розробка всебічних дієвих заходів, спрямованих на попередження цієї патології, якомога раннє її виявлення та адекватне лікування.

Враховуючи поширеність варикоцеле як причини розвитку інфертильності у чоловіків, а також здебільшого безсимптомний перебіг цього захворювання, для своєчасного виявлення варикоцеле необхідно регулярно проводити планові профілактичні огляди чоловічого населення урологом починаючи з віку 13-14 років. Для збереження дітородної функції особам із варикоцеле передусім слід суворо забороняти куріння. При диспансерному нагляді за чоловіками з варикоцеле обов'язково слід звертати увагу на можливість наявності у них інфекційно-запальних захворювань статевих органів, а у разі їх виявлення — здійснювати відповідну терапію. Це допоможе зберегти фертильність не тільки у чоловіків, а й у їхніх статевих партнерок/дружин. Особам із варикоцеле доцільно рекомендувати за можливості вступ у шлюб та народження дитини до 40-річного віку. Перед цим бажано проводити неодноразове дослідження еякуляту, а за наявності патоспермії — більш детальне обстеження. У разі варикоцеле як єдиної або головної причини порушень фертильності необхідне хірургічне лікування.

У пацієнтів із БШ та явищами патоспермії неясного генезу для діагностики варикоцеле слід обов'язково проводити доплерометрію судин калитки.

Із метою збереження дітородної функції у хворих на крипторхізм, а також позбавлення чоловіків від цілого ряду інших серйозних проблем, пов'язаних із цим захворюванням, для виявлення аномалії будови статевих органів хлопчиків необхідно обов'язково оглядати після народження, на першому місяці життя, а також у віці близько одного року. У разі виявлення патології або у суперечливих випадках слід проводити детальне обстеження дитини дитячим урологом, дитячим хірургом, генетиком та дитячим ендокринологом і вирішувати питання про об'єм та терміни проведення лікування. У віці близько 6 років, а також у подальші роки необхідно здійснювати наступні планові огляди хлопчика. Одним із завдань таких оглядів є перевірка наявності яєчок у калитці, щоб пересвідчитися, що раніше крипторхізм не було пропущено, а також для виключення так званого псевдокрипторхізму, який призводить до таких самих ускладнень, що й істинний.

Враховуючи, що нерідко до зниження репродуктивної здатності у чоловіків призводять куріння, зловживання алкоголем, хронічна перевтома, недостатній сон, часті стреси тощо, дуже важливою є широка пропаганда здорового способу життя серед молоді та дорослих, особливо в разі створення сім'ї

та планування народження дитини. Можливість негативного впливу на стан фертильності цих чинників обов'язково слід враховувати при пошуку причини порушень репродуктивної функції, у т.ч. і при виявленні тих чи інших уражень органів сечостатевої системи. Нормалізація способу життя є суворо необхідною при проведенні лікування безпліддя.

Для покращення діагностики непліддя у чоловіків та більш ефективного його усунення доцільно налагоджувати в країні визначення у широкого кола пацієнтів генетичних маркерів безпліддя (зокрема, рівня фрагментації ДНК сперматозоїдів), показників окислативного стресу, наявності вірусного інфікування, яким останнім часом відводять дуже важливу роль у розвитку чоловічого непліддя у світі.

Висновки

У результаті обстеження чоловіків із БШ, у яких дітородна здатність раніше не визначалася, отримано об'єктивні дані про частоту й основні причини чоловічих генеративних розладів при неплідді у шлюбі. Одержані дані дають чітке уявлення про стан чоловічого репродуктивного здоров'я при безплідді в країні.

Доведено, що у чоловіків з БШ порушення фертильності мають місце у 47,5% випадків. Це вказує на необхідність дбати про стан репродуктивного здоров'я чоловіків на державному рівні не менш ретельно, ніж жінок.

Визначено, що найбільш поширеною причиною генеративних розладів у чоловіків із непліддістю у шлюбі є інфекційно-запальні ураження уrogenітальної системи (35,5% випадків). У 12,3% осіб чинниками порушень репродуктивної функції одночасно виступають як інфекційно-запальні, так і незапальні захворювання статевих органів. У 16,2% чоловіків із патоспермією, що не пов'язана із запальними ураженнями статевих органів, й у 12,7% осіб із нормозоспермією виявляється безсимптомне інфікування органів уrogenітальної системи внутрішньоклітинними і бактеріальними збудниками. Враховуючи те, що інфекційно-запальні ураження статевих органів у чоловіків також призводять до порушень фертильності у жінок, при оцінці стану репродуктивного здоров'я чоловіків із БШ передусім слід проводити ретельний пошук інфекційно-запальної патології сечостатевої системи, а у разі її виявлення — лікування.

Досліджено, що частими причинами порушень репродуктивної функції у чоловіків із непліддістю у шлюбі є варикоцеле (у 15,0% випадків) або його поєднання з іншими незапальними ураженнями органів уrogenітальної системи (10,4%); патологія одного або обох яєчок — перенесений орхіт, у т.ч. пов'язаний з епідемічним паротитом, пізно оперований крипторхізм, видалення яєчка внаслідок його травми або перекруту, виражена гіпоплазія обох яєчок неясного генезу (11,3%), нездоровий спосіб життя (8,2%). У 3,6% випадків спостерігається ідіопатичне безпліддя.

Показано, що у парах із непліддям, причиною якого вважається трубно-перитонеальна патологія у жінок, частими є порушення фертильності у чоловіків. Щонайменше вони мають місце у 33,6% осіб. Основною причиною зниження репродуктивного потенціалу у цих пацієнтів є інфекційно-запальна патологія уrogenітальної системи, що діагностується у 51,2% випадків.

Література

1. Божедомов В.А. Андрологические аспекты организации помощи бездетным парам. Вестник урологии. 2015. № 1. С. 24-34.
2. Горпинченко И.И. и соавт. Мужское бесплодие: этиология, патогенез, классификация, диагностика и методы лечения. Днепр: ООО «Акцент ПП», 2016. 344 с.
3. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2017 рік / МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». Київ: МВЦ «Медінформ», 2018. 458 с.
4. Barratt C.L.R. et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. Hum Reprod Update. 2017; 23(6): 660-680. doi: 10.1093/humupd/dmx021.
5. Choy J.T., Eisenberg M.L. Male infertility as a window to health. Fertil Steril. 2018; 110(5):810-814. doi: 10.1016/j.fertnstert.
6. Dolan A. et al. «It's like taking a bit of masculinity away from you»: towards a theoretical understanding of men's experiences of infertility. Sociol Health Illn. 2017. doi: 10.1111/1467-9566.12548.
7. Farber N.J. et al. Reasons that should prompt a referral to a reproductive urologist: guidelines for the gynecologist and reproductive endocrinologist. Gynecol Pelvic Med. 2019;2. pii: 20. doi: 10.21037/gpm.
8. Hamada A. et al. Varicocele and Male Infertility. Current Concepts, Controversies and Consensus. Springer International Publishing, 2016. 107 p.
9. Jungwirth A. (Chair) et al. Guidelines on Male Infertility. European Association of Urology, 2015. 42 p.
10. Koochaksaraei F.Y. et al. Mental Health and Its Socio-Demographic Predictors in Male Partner of Iranian Infertile Couples. Issues Ment Health Nurs. 2016. Vol. 37(8). P. 563-568.
11. Lee L.K., Foo K.Y. Recent insights on the significance of transcriptomic and metabolomic analysis of male factor infertility. Clin Biochem. 2014. Vol. 47(10-11). P. 973-982.
12. Nieschlag E. Male infertility: recent developments. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2013. Vol. 56 (12). P. 1619-1627.
13. Polis C.B. et al. Estimating infertility prevalence in low-to-middle-income countries: an application of a current duration approach to Demographic and Health Survey data. Hum Reprod. 2017. Vol. 32 (5). P. 1064-1074.
14. Schick M. et al. Exploring involuntary childlessness in men — a qualitative study assessing quality of life, role aspects and control beliefs in men's perception of the fertility treatment process. Hum Fertil (Camb). 2016. Vol. 19(1). P. 32-42.
15. Sohrabvand F. et al. Frequency and epidemiologic aspects of male infertility. Acta Med Iran. 2015. Vol. 53 (4). P. 231-235.
16. Stare A. et al. Infertility and sexual dysfunctions: a systematic literature review. Acta Clin Croat. 2019; 58(3):508-515. doi: 10.20471/acc.
17. Yusuf L. Depression, anxiety and stress among female patients of infertility: A case control study. Pak J Med Sci. 2016. Vol. 32 (6). P. 1340-1343.

Нобелевская неделя — 2020

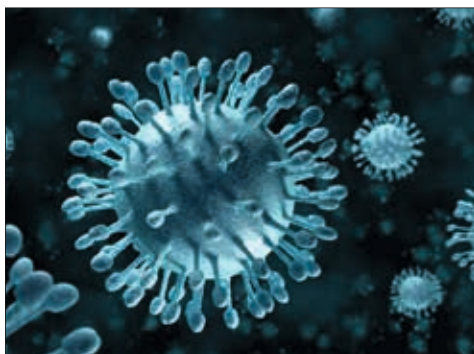
Ежегодная Нобелевская неделя завершилась. Нобелевский комитет огласил всех лауреатов премии 2020 года. В этом году ее размер составил 1,2 млн долл. В связи с пандемией коронавируса церемония вручения премий, запланированная на 10 декабря, пройдет в формате телетрансляции.



Слева направо: Харви Дж. Алтер, Майкл Хаутон, Чарльз М. Райс

Нобелевская премия по физиологии и медицине была присуждена американцам Харви Алтеру и Чарльзу Райсу, а также британцу Майклу Хаутону за открытие возбудителя гепатита С.

Об этом стало известно во время специальной онлайн-конференции из шведского Стокгольма. Как было сообщено на церемонии, Нобелевская премия этого года «присуждена трем ученым, которые внесли решающий вклад в борьбе с гепатитом, передающимся через кровь, — одной из самых главных глобальных проблем здравоохранения».



Примерно так выглядит частица вируса, вызывающего гепатит С

В Нобелевском комитете напомнили о существовании нескольких форм гепатита. Так, вирус, вызывающий развитие гепатита А, был впервые описан в 1973 г. Инфицирование происходит через желудочно-кишечный тракт при употреблении зараженной пищи и воды. Вирус гепатита В был открыт в 1965 г. в крови пациента с лейкозом, который несколько раз перенес процедуру переливания крови. Этот вирус попадает в организм больного через кровь и чаще всего вызывает вялотекущее хроническое заболевание. Однако дальнейшие исследования показали, что у пациентов, перенесших переливание крови, развивался хронический гепатит, вызванный неизвестной доныне инфекцией. Несколько позже, в 1975 г. было установлено, что существует еще как минимум одна форма гепатита, которая, хотя и передается, как гепатит В, через кровь, вызывается совсем другим вирусом. Эту форму заболевания сначала так и называли «гепатит не А и не В» (non-A, non-B hepatitis), а теперь это просто вирусный гепатит С. Открытие еще одной формы гепатита стало началом долгой истории обширных биомедицинских исследований, принесших в итоге действительно впечатляющие плоды.

По данным ВОЗ, около 70 млн человек ежегодно заболевают гепатитом С, а тысячи умирают от этой болезни. Вирусный гепатит С является глобальной проблемой здравоохранения, сопоставимой по масштабам с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом. Инфицирование может происходить при проведении медицинских манипуляций с использованием недостаточно чистых инструментов (например, при лечении зубов, проведении инъекций или заборе крови для анализа), при переливаниях зараженной крови, при внутривенном введении наркотических средств и др.

Лауреаты Алтер, Хаутон и Райс выявили причину хронического гепатита и идентифицировали вирус гепатита С. Их открытие привело к разработке высокочувствительных анализов крови и созданию новых лекарств, которые спасли огромное количество больных. В частности, отмечается, что Алтер первым обнаружил вирусное происхождение гепатита С и его отличия от вирусов гепатита А и В, Хаутон, используя непроверенный на тот момент метод, изолировал геном вируса С, а Райс представил окончательные доказательства того, что вирус гепатита С сам по себе может вызывать гепатит.

Действительно, эти ученые дали нам потенциальную возможность искоренить вирус гепатита С (HCV). «Открытие вируса гепатита С выявило причину оставшихся случаев хронического гепатита и сделало возможными анализы крови и изобретение новых лекарств,



Майкл Хаутон
(Michael Houghton)

Родился в 1949 г. в Великобритании, профессор вирусологии Университета Альберты.

которые спасли миллионы жизней», — утверждают в комитете.

В 1989-1990 гг. Майкл Хаутон являлся соавтором публикаций, в которых были идентифицированы антитела к вирусу гепатита С в крови, а именно среди больных с высоким риском заболевания гепатитом С, включая получавших переливание крови. Эти работы привели к разработке (1990) анализа крови на наличие антител. К 1992 г. широкое применение этого теста с одновременной разработкой более чувствительного теста позволило практически исключить заражение гепатитом С донорской крови в Канаде. В других исследованиях того же времени Хаутон с коллегами доказали связь гепатита С с раком печени.

В 2013 г. в лаборатории Хаутона в Университете Альберты было установлено, что вакцина против одного штамма вируса гепатита С может быть эффективна и против всех других генотипов.



Харви Джеймс Алтер
(Harvey James Alter)

Родился 12 сентября 1935 г. в Нью-Йорке, американский врач и ученый.

В середине 1970-х гг. Алтеру и его группе исследователей удалось доказать, что большинство случаев гепатита после переливания крови не связаны с известными видами гепатита А и В. С помощью исследований на шимпанзе коллективу удалось продемонстрировать существование нового для ученых вида гепатита, первоначально названного non-A, non-B hepatitis. Эта работа в конечном итоге привела к открытию вируса гепатита С. В 1988 г. команда, возглавляемая Алтером, смогла обнаружить вирус в образцах крови пациентов. В апреле 1989 г. описание нового вируса, получившего название «вирус гепатита С», было опубликовано в двух статьях журнала Science.

Итак, вирусолог Х. Алтер в 1970-х гг. вместе с коллегами в Национальном институте здравоохранения США доказал, что неизвестный вид гепатита имеет вирусный характер, а болезнь через кровь может передаваться как людям, так и обезьянам.

Майкл Хаутон, работавший в фармацевтической фирме Chiron (в настоящее время работает в канадском Университете Альберты), взялся установить генетическую последовательность вируса. Ему предстояло собрать всю

ДНК из крови шимпанзе и узнать, на какие из ее фрагментов реагируют антитела из крови людей, болевших неизвестным гепатитом. Лишь в 1989 г. выпускнику Университета Восточной Англии британцу М. Хаутону удалось выделить геном гепатита С.



Чарльз М. Райс
(Charles Moen Rice)

Родился 25 августа 1952 г. в Сакраменто, профессор вирусологии в Университете Рокфеллера, США.

Американский вирусолог Чарльз Райс в ходе работ в Вашингтонском университете в Сент-Луисе доказал (1997), что клонированный вирус может размножаться и вызывать гепатит.

В Нобелевском комитете поясняют, что открытие ученых позволило создать «высокочувствительные тесты, устранившие риск передачи гепатита С при переливании крови» и препараты для лечения заболевания.

Харви Алтер, Майкл Хаутон и Чарльз Райс сделали основополагающие открытия, которые привели к идентификации нового вируса — вируса гепатита С. Нобелевский комитет отметил, что до их работ открытие вирусов гепатита А и В было важным шагом вперед, но большинство случаев гепатита, передаваемого через кровь, оставалось необъясненным. Эти нобелиаты, до сих пор продолжающие исследования с вирусом гепатита С, принесли неоценимую пользу современному человечеству, дав возможность разработать эффективные меры по диагностике, предотвращению и лечению этой инфекции.

Комитет особо отметил, что открытие, сделанное нынешними лауреатами, называют вехой в борьбе с вирусными заболеваниями, так как оно позволило создать высокочувствительные анализы крови, устранить риск заражения при переливании крови и дало «старт быстрому созданию эффективных препаратов от гепатита С».

Премия в области физиологии и медицины присуждает Королевский Каролинский медико-хирургический институт Стокгольма, в его Нобелевскую ассамблею входят 50 человек. В общей сложности Нобелевская премия по медицине вручалась уже 110 раз, ее лауреатами до 2019 г. включительно становились 219 человек, из них лишь 12 женщин.

Нобелівська премія по хімії була присуджена американке Дженніфер Дудне і французькій Шарпантьє за роботу методу редагування генома.



Це перший випадок в історії Нобелівської премії по хімії, коли її отримали одразу дві жінки.

Речь йде про відкриття інструмента для переписування коду життя — «генетических ножниц CRISPR/Cas9», використовуючи які вчені можуть редагувати ДНК тварин, рослин і мікроорганізмів з дуже високою точністю. Нинішні лауреати відкрили тончайші межі цих «ножниц» і відладили їх.

«Це дуже потужний генетический інструмент, який затрагує всіх нас. Він не тільки зробив революцію в фундаментальній науці, але і завдяки йому вдалося отримати інноваційний урожай, а також стане можливим створити передові методи лікування», — відзначив голова Нобелівського комітету по хімії Клас Густавсон.



Дженніфер Енн Дудна
(Jennifer Anne Doudna)

Родилась 19 лютого 1964 г. в Вашингтоні. Американський біохімік і генетик, дослідник геноміки, професор хімії, молекулярної і клітинної біології в Каліфорнійському університеті в Берклі.

вчені змогли з легкістю змінювати ДНК тварин, рослин і мікроорганізмів. По думці Нобелівського комітету, «генетическі ножниці» вивели науку про життя на абсолютно новий етап розвитку.

В тілі людини — трильйони клітин, і в кожній з них свернута в клубок подвійна спіраль генетического коду. Кожна така спіраль — це ланцюжок інформації довжиною в 6 млрд ланцюжків, накоплені нашими предками за тисячоліття еволюції.

Віддалені ланцюжки можна замінити «заплаткою» (тобто другою послідовністю), а можна просто «шити» генетический код так, як було на місці віддаленого фрагмента нічого і не було.

Вчені вважають, що цей інструмент допоможе розробити лікування для важких захворювань, в т.ч. числі і раку.

Коли Шарпантьє і Дудна досліджували імунну систему бактерії *Streptococcus*, вони відкрили молекулярний інструмент, з допомогою якого можна робити точні розрізи в генетическому матеріалі, що дозволяє легко змінювати код життя.

Нинішні нобеліати зіграли важливу роль в дослідженні CRISPR — природної системи придбаного імунітету у мікроорганізмів. З її допомогою останні можуть знаходити і позбавлятися від потрапили в їх клітини вірусної РНК або ДНК. Досліджуючи цю систему, вченим поступово вдалося зрозуміти, з чого вона складається і як працює. А Дудна і Шарпантьє довели це розуміння до такої чіткості, що змогли створити її штучний аналог, працюючий точно і ефективно там, де необхідно самому досліднику, в залежності від поставлених завдань.

Сотні експериментів потребувалися для того, щоб створити робочу ланцюжку біоінженера — точні «ножниці» для вирізання і вшивання потрібних фрагментів ДНК або навіть єдиничних нуклеотидів. Ця робоча ланцюжка представляє собою «хімерну» РНК, що поєднує в собі і crRNA, і tracrRNA. Замість останньої — петля з комплементарної послідовністю, що створює ефект подвійної РНК. Дудна і Шарпантьє перевірили, як працює ця «хімера»: зможе ли вона з плазмиди вирізати послідовність зеленого світяться білка. Ідея цього експерименту була простою: якщо зможе і розчин стане світлим, то, значить, «хімера» спрацювала, а якщо розчин залишиться зеленим, то нічого не вийшло. Але у них все вийшло — не зря педантично і вдумливо перевірявся кожен крок цього дослідження. І саме воно було лише окремим епізодом довгої історії роздумів і роботи.



Еммануель Шарпантьє (зліва) і Дженніфер Дудна (справа) розробили спосіб, що дозволяє вирізати з цієї ланцюжки потрібні фрагменти

І самим авторам роботи, і всім їх колегам і критикам було ясно, що у цього винаходу велике майбутнє: система CRISPR-Cas9 дозволяє вирізати з послідовності ДНК будь-яку частину, а також вставити в неї будь-який фрагмент. При допомозі CRISPR-Cas9 вчені можуть вносити точні зміни в ДНК, де зберігається генетическа інформація будь-якого живої організму — від простіших бактерій до вищих тварин, в т.ч. і людини.

Однак масштаби практичного застосування цього інструмента неможливо передбачити і сьогодні, пройшли роки після його відкриття. Хоча, по думці новоявлених лауреатів, до застосування «молекулярних ножниц» для лікування людських генетических недугів ще дуже багато роботи. Бо точність дуже висока, а помилка в один нуклеотид може виявитися не менш небезпечною, ніж сама хвороба.

В перспективі можливо створення низькоалергенних сортів культурних рослин, безглютенової пшениці, тест-полосок на різні мутантні варіанти мікроорганізмів і т.д. Проектів багато, але в їх основі — використання винайденої Дудною і Шарпантьє інструмента для генетического редагування.

В повідомленні Нобелівського комітету підкреслюється, що відкриття даної технології вже «оказало революційний вплив на науку про життя, вносить свій внесок в нові методи лікування раку і може втілювати мрію про лікування спадкових захворювань». Завдяки відкриттю Еммануель Шарпантьє і Дженніфер Дудни зміна ДНК, раніше вважалося неможливим, сьогодні займає кілька тижнів. Суть методу редагування геному полягає в тому, що «ножниці» не тільки розпізнають ДНК вірусів, але і можуть бути управляючими: вчені можуть розрізати будь-яку молекулу ДНК в певному місці і «переписувати» її.



Еммануель Марі Шарпантьє
(Emmanuelle Marie Charpentier)

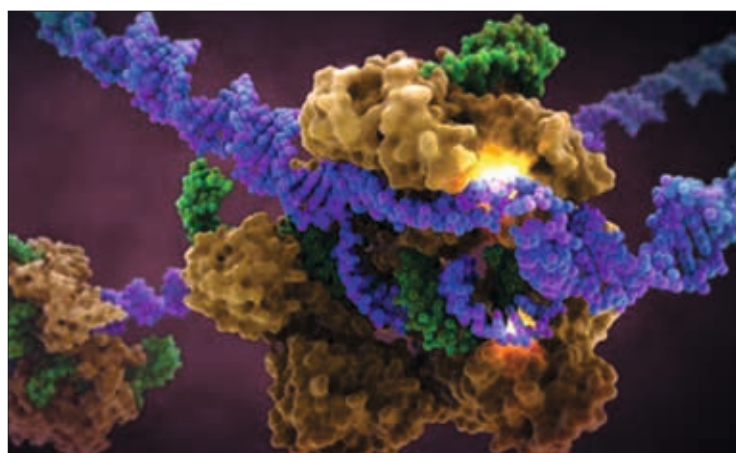
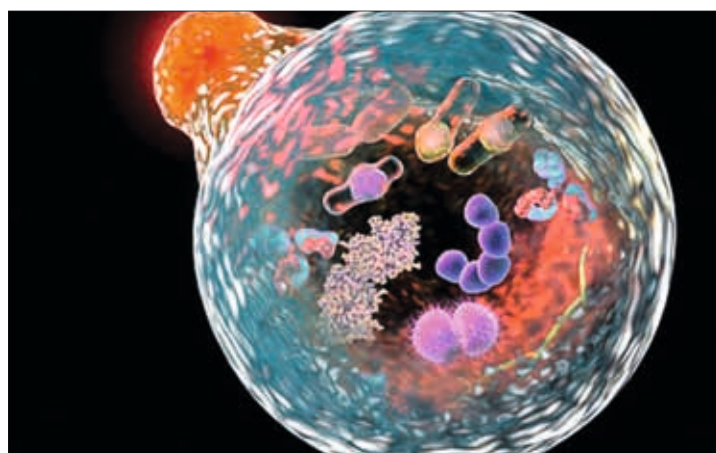
Родилась 11 грудня 1968 г. в Жювизи-сюр-Орж, Франція. Вчений-мікробіолог, професор і директор Інституту інфекційної біології Общества Макса Планка, член Французької АН і іноземний член НАН США.

«Еммануель Шарпантьє і Дженніфер Дудна досліджували імунну систему бактерії стрептококка і виявили молекулярний інструмент, з допомогою якого можна робити точні розрізи в генетическому матеріалі. В своїй естественній формі «генетическі ножниці» CRISPR/Cas9 розпізнають ДНК вірусів, але дослідники довели, що з їх допомогою можна розрізати будь-яку молекулу ДНК в певному місці. Вони зробили революцію в молекулярній біології, відкрили нові можливості для селекції рослин, внесли свій внесок в інноваційні методи лікування раку, а також можуть здійснити мрію про лікування спадкових захворювань», — відзначили в Нобелівському комітеті.

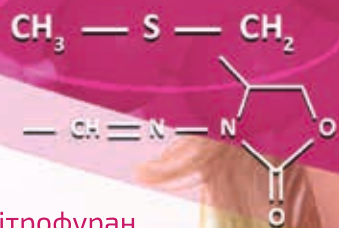
Даний метод став проривом в молекулярній біології — відкрив нові можливості для селекції рослин (завдяки йому були відкриті види культур, стійкі до плісняви, шкідливих комах і посухи), зробив свій внесок в інноваційні способи лікування раку і наблизив реалізацію лікування генетических захворювань.

Підготувала **Александра Завидович**

По матеріалам:
<https://tinyurl.com/yydtrmmm>;
<https://www.bbc.com/russian/news-49957667>;
https://elementy.vosti_nauki/433713/Nobelevskaia_premiya_po_khimii_2020
<https://www.dw.com/ru/v-stokgolme-nazvali-laureatov-nobelevskoj-premii-po-himii/a-55183247>



Механізм дії «умних ножниц» для ДНК — систем CRISPR/Cas9



нітрофуран
останнього
покоління¹

МАКМІРОР

ніфуратель, таб. 200 мг

АБСОЛЮТНА ВПЕВНЕНІСТЬ В ПЕРЕМОЗІ НАД ЦИСТИТОМ!²

- Якнайшвидше усунення клінічних симптомів циститу³
- Профілактика рецидивів⁴
- Відновлення біоценозу кишечника⁵

6-9
років

9-12
років

12 років та
дорослі



Вересень 2019



Коротка характеристика лікарського засобу МАКМІРОР таблетки, вкриті оболонкою. Р/С № UA / 5045/01/01, наказ МОЗ України № 07 від 05.01.2017 р. **Склад:** 1 таблетка містить ніфурателю 200 мг. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті оболонкою. **Показання:** Вульвовагінальні інфекції, викликані чутливими до препарату збудниками (патогенними мікроорганізмами, трихомонадами, грибами, дріжджами, хламідіями, грибами роду Candida). Захворювання сечостатевої системи (цистит, уретрит, пієлонефрит, пієліт). **Протипоказання:** відома індивідуальна підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. **Спосіб застосування та дози.** Вульвовагінальні інфекції. **Дорослі:** 1 таблетка 3 рази на добу після їжі для лікування жінки і її партнера при можливості. Для місцевого лікування використовують Макмірор комплекс, капсули вагінальні м'які або Макмірор комплекс, крем вагінальний. **Важливо:** Пацієнтам, які використовують для лікування тільки таблетки, необхідно збільшити дозу до 4 таблеток на добу. Необхідно утримуватися від сексуальних контактів під час лікування, в іншому випадку необхідно використовувати Макмірор комплекс, крем вагінальний перед кожним статевим актом. **Діти від 10 років і старше:** рекомендована доза становить 10 мг на кг на добу, розділена на 2 прийоми. Приймати препарат після їди. Тривалість лікування становить в середньому 10 днів. **Інфекції сечовивідних шляхів.** **Дорослі:** рекомендована доза препарату залежить від тяжкості захворювання і становить 3-6 таблеток на добу (тобто по 200-400 мг) на прийом 3 рази на день після їди. Курс лікування становить в середньому 1-2 тижні. **Діти від 6-ти років і старше:** рекомендована доза становить 10-20 мг на кг маси тіла на добу, розділена на 2 прийоми. Приймати після їжі. Таблетки Макмірор при необхідності можна застосовувати для продовження курсу лікування або повторного циклу лікування інфекцій сечовивідних шляхів. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту: *рідко* (<1/10 000, <1/1 000): нудота, гіркота в роті, діарея; *дуже рідко* (<1/10 000): блювання, диспепсія. Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини. Можливі алергічні реакції: *дуже рідко* (<1/10 000): висипання на шкірі, кропив'янка, свербіж. Порушення з боку нервової системи: периферичні нейропатії. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Клінічно значуща взаємодія препарату з іншими лікарськими засобами не встановлено. **Фармакологічні властивості.** **Фармакодинаміка.** Діючою речовиною макмірор є похідне нітрофурану — ніфуратель. Дослідження *in vivo* / *in vitro* продемонстрували широкий спектр дії проти мікроорганізмів, що викликають інфекції сечостатевої системи, також властива антипротозойним і протигрибковою активність. Ніфуратель є протибактеріальною засобом для грамотригативних і грампозитивних аеробних і анаеробних бактерій. Ніфуратель не діє на *Lactobacillus spp.* Ніфуратель не викликає перехресну резистентність мікроорганізмів до інших препаратів. За 30 років не виявлено жодного випадку резистентності до ніфурателю. **Фармакокінетика.** Ніфуратель швидко метаболізується практично у всіх тканинах організму. Період напіврозпаду становить 2,75 ± 0,8 години. Приблизно 0,5% ніфурателю виводиться з сечею в незміненому вигляді. Інша частина виводиться у вигляді метаболітів. Ніфуратель не виявлено під внутрішньопечінковою циркуляції. Для отримання детальної інформації ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Інформація для фахівців охорони здоров'я і поширення під час семінарів, конференцій, симпозіумів та інших наукових заходів з медичної тематики.

1. Dubini F., Fumeri P. Antimicrobial activity of Nifuratel. *Giornale Italiano di Chemioterapia*, 32:545, 1985. 2. Cibert J. "The treatment of urinary infection with Nifuratel". *Lyon Medical*, 239:47, 1978. 3. Nifuratel in urinary tract infections. Barlow A.M., Gartner R., *Diagnosis and Chemotherapy of Urogenital Infections*, 1972. 4. Nifuratel in chronic urinary infections. Pujari B.R. et al., *The Mansfield Group of Hospitals Nottinghamshire (UK), Geriatric and Urology Wards*. *J Urol* 1972; 107:112-116. 5. Конахихина С. Ю., Сердюк О. А. Эффективность применения нифуратела при лечении дисбактериоза у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2006 г. Том 1, № 4. 6. Інструкція для медичного застосування препарату Макмірор, Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 127 від 05.01.2017, р/с № UA/5045/01/01.

Інформація про лікарський засіб. Інформація для фахівців охорони здоров'я для використання в професійній діяльності.

Виробник лікарського засобу:
Доппель Фармацевтиці С.р.л. Віа Волтурно, 48 — Квінто Де Стампі
— 20089 Роццано (МІ) - Італія.

Dileo
F A R M A

04119, м. Київ, вул. Юрія Іллєнка, 83-Д, оф. 404
тел.: (044) 538-01-26, факс: (044) 538-01-27